

## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION  
(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner  
US Department of Commerce  
United States Patent and Trademark  
Office, PCT  
2011 South Clark Place Room  
CP2/5C24  
Arlington, VA 22202  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 05 septembre 2001 (05.09.01)	Destinataire: Commissioner US Department of Commerce United States Patent and Trademark Office, PCT 2011 South Clark Place Room CP2/5C24 Arlington, VA 22202 ETATS-UNIS D'AMERIQUE en sa qualité d'office élu
Demande internationale no PCT/FR00/02600	Référence du dossier du déposant ou du mandataire 341203/18252
Date du dépôt international (jour/mois/année) 20 septembre 2000 (20.09.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 22 septembre 1999 (22.09.99)
Déposant MSIKA, Philippe etc	

## 1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

17 avril 2001 (17.04.01)

dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

---

2. L'élection  a été faite n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé Eric LESOT (Fax 338.87.40) no de téléphone: (41-22) 338.83.38
--	--

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

EL/ID 18252

Expéditeur: L'ADMINISTRATION CHARGEÉE DE  
L'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Destinataire:

WARCOIN, J. et al.  
CABINET REGIMBEAU  
20, rue de Chazelles  
F-75847 Paris Cedex 17  
FRANCE

PCT

## NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL (règle 71.1 du PCT)

Date d'expédition  
(jour/mois/année) 30.10.2001

Référence du dossier du déposant ou du mandataire  
341203/18252

### NOTIFICATION IMPORTANTE

Demande internationale No. PCT/FR00/02600	Date du dépôt international (jour/mois/année) 20/09/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 22/09/1999
--	---	--

Déposant  
LABORATOIRES PHARMASCIENCE et al.

- Il est notifié au déposant que l'administration chargée de l'examen préliminaire international a établi le rapport d'examen préliminaire international pour la demande internationale et le lui transmet ci-joint, accompagné, le cas échéant, de ces annexes.
- Une copie du présent rapport et, le cas échéant, de ses annexes est transmise au Bureau international pour communication à tous les offices élus.
- Si tel ou tel office élu l'exige, le Bureau international établira une traduction en langue anglaise du rapport (à l'exclusion des annexes de celui-ci) et la transmettra aux offices intéressés.

#### 4. RAPPEL

Pour aborder la phase nationale auprès de chaque office élu, le déposant doit accomplir certains actes (dépôt de traduction et paiement des taxes nationales) dans le délai de 30 mois à compter de la date de priorité (ou plus tard pour ce qui concerne certains offices) (article 39.1) (voir aussi le rappel envoyé par le Bureau international dans le formulaire PCT/IB/301).

Une traduction de la demande internationale doit être remise à un office élu, elle doit comporter la traduction de toute annexe du rapport d'examen préliminaire international. Il appartient au déposant d'établir la traduction en question et de la remettre directement à chaque office élu intéressé.

Pour plus de précisions en ce qui concerne les délais applicables et les exigences des offices élus, voir le Volume II du Guide du déposant du PCT.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international



Office européen des brevets  
D-80298 Munich  
Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d  
Fax: +49 89 2399 - 4465

Fonctionnaire autorisé

Tantum, P

Tél. +49 89 2399-8143



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

10/088851

Applicant's or agent's file reference 341203/18252	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/FR00/02600	International filing date (day/month/year) 20 September 2000 (20.09.00)	Priority date (day/month/year) 22 September 1999 (22.09.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 7/48		
Applicant	LABORATOIRES PHARMASCIENCE	

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I  Basis of the report
- II  Priority
- III  Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV  Lack of unity of invention
- V  Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI  Certain documents cited
- VII  Certain defects in the international application
- VIII  Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 17 April 2001 (17.04.01)	Date of completion of this report 30 October 2001 (30.10.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/02600

## I. Basis of the report

## 1. With regard to the elements of the international application:\*

 the international application as originally filed the description:

pages \_\_\_\_\_, as originally filed

pages \_\_\_\_\_, filed with the demand

pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

 the claims:

pages \_\_\_\_\_, as originally filed

pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19) \_\_\_\_\_, filed with the demand

pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

 the drawings:

pages \_\_\_\_\_, as originally filed

pages \_\_\_\_\_, filed with the demand

pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

 the sequence listing part of the description:

pages \_\_\_\_\_, as originally filed

pages \_\_\_\_\_, filed with the demand

pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

## 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

 the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)). the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)). the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

## 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

 contained in the international application in written form. filed together with the international application in computer readable form. furnished subsequently to this Authority in written form. furnished subsequently to this Authority in computer readable form. The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished. The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.4.  The amendments have resulted in the cancellation of: the description, pages \_\_\_\_\_ the claims, Nos. \_\_\_\_\_ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_5.  This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/02600

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

the entire international application.

claims Nos. 1-31

because:

the said international application, or the said claims Nos. \_\_\_\_\_ relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 1-31 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

See Supplemental Sheet

the claims, or said claims Nos. 30, 31 are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

no international search report has been established for said claims Nos. \_\_\_\_\_

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III.1

The following documents have been considered when establishing the present preliminary examination report:

D1: FR 2 692 783 A  
D2: FR 2 762 512 A  
D3: FR 2 653 974 A  
D4: FR 2 187 328 A  
D5: EP 0 775 480 A  
D6: EP 0 643 960 A  
D7: FR 2 443 835 A  
D8: FR 2 405 068 A  
D9: FR 2 648 347 A  
D10: WO 94 21764 A  
D11: FR 2 694 692 A  
D12: US 4 386 067 A  
D13: DE 196 31 792 A  
D14: FR 2 724 663 A

1. Claim 1 relates to the use of at least one vegetable oil material for the preparation of a cosmetic, pharmaceutical or dermatological composition. In view of the fact that cosmetic or dermatological compositions containing at least one vegetable oil material, consisting, in particular, of vegetable oil distillates, vegetable oil unsaponifiables, vegetable oil furan lipids and the mixtures of same are known (see D1-D14), it is impossible to analyse the subject matter of Claim 1 in a coherent manner. Claim 1 includes, at one and the same time, a drafting of the kind "second medical use" as well as a use claim for the

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III.1

preparation of a cosmetic composition that is not novel over the prior art cited because a possible aim of the cosmetic composition does not have a limiting effect. Furthermore, the statement of aim, "intended to increase the synthesis of skin lipids", does not imply that the effect is related to the use of vegetable oil materials. What is more, in the event that the protection of a possible second medical or pharmacological use be claimed, it should be noted that no pharmacological or medical condition has been mentioned in said claim. Finally, since the conditions mentioned in the description (see, *inter alia*, pages 9 and 10) coincide with or overlap the conditions disclosed in the prior art, it should be noted that the discovery of a novel mode of action cannot be used to establish the novelty and/or inventive step of the subject matter claimed with respect to prior art that is so relevant.

Similarly, the statement of aim, "to increase the synthesis of skin lipids", in the cosmetic treatment method Claims 25, 26 and 27 simply renders vague the subject matter for which protection is sought and does not have a clear limiting effect.

These comments apply *mutatis mutandis* to the dependent claims.

As far as the use as per Claim 30 is concerned, it

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/FR 00/02600

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III.1

is true that it appears to be novel over the prior art cited, but, once again, it does not involve a technical effect related to the food use, rather it involves a specific mode of action of the materials already used as food product components in the prior art. Moreover, it has not been demonstrated in the description whether or not the food use leads to a specific skin effect.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/FR00/02600

**VI. Certain documents cited****1. Certain published documents (Rule 70.10)**

Application No. Patent No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
-------------------------------	--------------------------------------	---------------------------------	---

**2. Non-written disclosures (Rule 70.9)**

Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure (day/month/year)	Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)
--------------------------------	--	---

See separate sheet

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: VI.

The following documents were published between the priority date (22.09.99) and the filing date (20.09.00) of the present application:

FR 2 778 181 A, 5 November 1999 (1999-11-05)

WO 99 59523 A (CODEX V), 25 November 1999 (1999-11-25).

It follows that, should the present priority date prove not to be valid as the effective date for the subject matter claimed, said documents could be relevant during the regional phase.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**VIII. Certain observations on the international application**

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

The expression "vegetable oil distillate", which is used in the claims, is ambiguous and leads to a lack of clarity of the subject matter claimed.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Claims

1. The use of at least one plant oil product chosen from the group consisting of oil distillates of plant oil, unsaponifiable materials from plant oil, furan lipids of plant oil and mixtures thereof as agents for increasing the synthesis of skin lipids, especially the lipids of the epidermal skin barrier, in or for the preparation of a composition containing a cosmetically, pharmaceutically or dermatologically acceptable medium.
2. The use as claimed in claim 1, characterized in that the skin lipids are chosen from the epidermal lipids of the group consisting of cholesterol, cholesteryl sulfate, ceramides 1 and 2 and mixtures thereof.
3. The use as claimed in claim 1 or 2, characterized in that the unsaponifiable materials and the oil distillates of plant oil are chosen from the group consisting of unsaponifiable materials and oil distillates that are rich in tocopherols and/or in phytosterols.
4. The use as claimed in any one of the preceding claims, characterized in that the oil distillates of plant oil are oil distillates of sunflower oil.
5. The use as claimed in any one of the preceding claims, characterized in that the unsaponifiable materials from plant oil are unsaponifiable materials from avocado or from soybean, or mixtures thereof.
6. The use as claimed in any one of the preceding claims, characterized in that the unsaponifiable

110 PAGE BLANK (USPTO)

material from plant oil is a mixture of unsaponifiable material from avocado oil and of unsaponifiable material from soybean oil, the weight ratio of unsaponifiable material from avocado oil to the unsaponifiable material from soybean oil being between about 0.1 and about 9.

5. 7. The use as claimed any one of the preceding claims, characterized in that the furan lipids of plant oil are furan lipids of avocado.

10. 8. The use as claimed in any one of the preceding claims, characterized in that the plant oil product is used in a proportion of between about 15. 0.01% and 100% by weight relative to the total weight of the composition.

20. 9. The use as claimed in any one of the preceding claims, characterized in that the cosmetically, pharmaceutically or dermatologically acceptable medium is an oily solution, a water-in-oil emulsion, an oil-in-water emulsion, a micro-emulsion, an oily gel, an anhydrous gel or a dispersion of vesicles, microcapsules or 25. microparticles.

30. 10. The use as claimed in any one of the preceding claims, characterized in that the composition is for topical application.

11. 11. The use as claimed in any one of claims 1 to 10, characterized in that the composition is intended for treating dry skin.

35. 12. The use as claimed in any one of claims 1 to 10, characterized in that the composition is intended for treating skin that has been subjected to actinic radiation, especially UV radiation.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

13. The use as claimed in any one of claims 1 to 10, characterized in that the composition is intended for treating ichthyosis.
- 5 14. The use as claimed in any one of claims 1 to 10, characterized in that the composition is intended for treating acne.
- 10 15. The use as claimed in any one of claims 1 to 10, characterized in that the composition is intended for treating xerosis.
- 15 16. The use as claimed in any one of claims 1 to 10, characterized in that the composition is intended for treating atopic dermatitis.
- 20 17. The use as claimed in any one of claims 1 to 10, characterized in that the composition is intended for treating skin disorders associated with a reduction in the content of skin lipids, especially the lipids of the epidermal skin barrier.
- 25 18. The use as claimed in any one of claims 1 to 10, characterized in that the composition is intended for treating sensitive skin.
- 30 19. The use as claimed in any one of claims 1 to 10, characterized in that the composition is intended for treating irritated skin.
20. The use as claimed in any one of claims 1 to 10, characterized in that the composition is intended for treating reactive skin.
- 35 21. The use as claimed in any one of claims 1 to 10, characterized in that the composition is intended for treating disorders of corneocyte cohesion.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

22. The use as claimed in any one of claims 1 to 10, characterized in that the composition is intended for treating desquamation of the skin.
- 5 23. The use as claimed in any one of claims 1 to 10, characterized in that the composition is intended for treating pruritus.
- 10 24. A method for cosmetic treatment of disorders associated with aging of the skin, neighboring mucous membranes and/or integuments, characterized in that a composition containing at least one plant oil product as defined in any one of claims 1 to 7, in a cosmetically acceptable medium, is applied to the skin, neighboring mucous membranes and/or integuments.
- 15 25. A method for cosmetic treatment of disorders associated with drying of the skin, neighboring mucous membranes and/or integuments, characterized in that a composition containing at least one plant oil product as defined in any one of claims 1 to 7, in a cosmetically acceptable medium, is applied to the skin, neighboring mucous membranes and/or integuments.
- 20 26. A method for cosmetic treatment of disorders of the skin, mucous membranes and/or integuments, resulting from an exposure to actinic radiation, especially UV radiation, characterized in that a composition containing at least one plant oil product as defined in any one of claims 1 to 7 in a cosmetically acceptable medium is applied to the skin and/or integuments.
- 25 30 35 27. The cosmetic treatment method as claimed in any one of claims 24 to 26, characterized in that the plant oil product is present in the composition in

THIS PAGE BLANK (USPTO)

a proportion of between about 0.01% and 100% by weight relative to the total weight of the composition.

5 28. The cosmetic treatment method as claimed in any one of claims 24 to 27, characterized in that the cosmetically acceptable medium is as defined in claim 9.

10 29. A cosmetic, pharmaceutical or dermatological composition for increasing the synthesis of skin lipids, especially the lipids of the epidermal skin barrier, characterized in that it comprises at least one plant oil product as defined in any one of claims 1 to 7 in a cosmetically, pharmaceutically or dermatologically acceptable medium.

15

30. The composition as claimed in claim 29, characterized in that the plant oil product is present in the composition in a proportion of between about 0.01% and 100% by weight relative to the total weight of the composition.

20

25 31. The composition as claimed in claim 29 or 30, characterized in that the cosmetically, pharmaceutically or dermatologically acceptable medium is as defined in claim 9.

30 32. The use of at least one plant oil product as defined in any one of claims 1 to 7 as an additive in a food for humans and/or animals.

35 33. The use as claimed in claim 32, characterized in that the plant oil product is present in the food in a proportion of between about 0.1% and about 20% by weight relative to the total weight of the food.

- THIS PAGE BLANK (USPTO)

**PATENT COOPERATION TREATY**  
**PCT**  
**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or Agent's file reference 341203/18252	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR00/02600	International filing date (day/month/year) 20/09/2000	Priority date (day/month/year) 22/09/1999
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K7/48		
Applicant LABORATOIRES PHARMASCIENCE et al.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of 7 sheets including this title page.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Instruction 607 of Administrative Instructions of the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of        sheets.</p>
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</li> <li>II <input type="checkbox"/> Priority</li> <li>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</li> <li>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</li> <li>V <input type="checkbox"/> Reasoned statement according to Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</li> <li>VI <input checked="" type="checkbox"/> Certain documents cited</li> <li>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</li> <li>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application</li> </ul>

Date of submission of the demand 17/04/2001	Date of completion of this report 30.10.2001
Name and mailing address of the IPEA/   European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Authorized officer:  Ortega Plaza, M.D.  Telephone No. +49 89 2399 8284

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/FR00/02600

I. Basis of the report

1. This report has been drawn up on the basis of the following elements (*the replacement sheets received by the receiving office in response to an invitation according to Article 14 are considered in the present report as "originally filed" and are not annexed to the report as they contain no amendments (Rules 70.16 and 70.17).*):

Description, pages:

1-31 as originally filed

Claims, No.:

1-31 as modified pursuant to Article 19

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language which is:

- the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- contained in the international application in written form.
- filed together with the international application in computer readable form.
- furnished subsequently to this Authority in written form.
- furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- the description, pages
- the claims, Nos.
- the drawings, sheets/fig

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/FR00/02600

5.  This report has been written disregarding (some of) the amendments, which were considered as going beyond the description of the invention, as filed, as is indicated below (Rule 70.2(c)):

*(All replacement sheets comprising amendments of this nature should be indicated in point 1 and attached to this report).*

6. Additional observations, if necessary:

**III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

the entire international application,

claims Nos. 1-31

because:

the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 1-31 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

**see separate sheet**

the claims, or said claims Nos. 30,31 are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

no international search report has been established for said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/FR00/02600

**VI. Certain documents cited**

1. Certain published documents (Rule 70.10)  
and/or
2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

**see separate sheet**

**VIII. Certain observations in the international application**

The following observations on the clarity of the claims, descriptions, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

**see separate sheet**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/FR00/02600

---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/FR00/02600

---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/FR00/02600

---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/FR00/02600

---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

The following documents were considered in drawing up the present preliminary examination report:

D1 = FR 2 692 783 A

D2 = FR 2 762 512 A

D3 = FR 2 653 974 A

D4 = FR 2 187 328 A

D5 = EP 0 775 480 A

D6 = EP 0 643 960 A

D7 = FR 2 443 835 A

D8 = FR 2 405 068 A

D9 = FR 2 648 347 A

D10 = WO 94 21764 A

D11 = FR 2 694 692 A

D12 = US 4 386 067 A

D13 = DE 196 31 792 A

D14 = FR 2 724 663 A

**Regarding point III**

Absence of formulation of opinion regarding the novelty, inventive step and industrial applicability

1. Claim 1 relates to the use of at least one plant oil product for the preparation of a cosmetic, pharmaceutical or dermatological composition. Given the fact that the cosmetic or dermatological compositions containing at least one plant oil product, consisting in particular of oil distillates of plant oil, unsaponifiable materials from plant oil, furan lipids of plant oil and mixtures thereof are known (see D1-D14), the analysis of the subject-matter of claim 1 cannot be made coherently. Claim 1 simultaneously covers wording of the "second medical use" type, and also a claim of use for the preparation of a cosmetic composition that is not novel in the light of the cited prior art, since a possible aim of the cosmetic composition is not limiting. In addition, the declaration of the aim "intended to increase the synthesis of skin lipids" does not imply that the effect is linked to the use of the plant oil products. Furthermore, in the event that the protection of a possible second medical or pharmacological use is claimed, it should be noted that no pharmacological or medical condition has been mentioned in said claim. Finally, given that the conditions that are mentioned in the description (see, *inter alia*, pages 9 and 10) coincide or overlap with those that are disclosed by the prior art, it should be pointed out that the discovery of a novel mechanism of action cannot serve to establish

THIS PAGE BLANK (USPTO)

the novelty and/or inventive step of the claimed subject-matter with respect to the prior art if relevant.

Similarly, the declaration of the aim "in order to increase the synthesis of skin lipids" in the cosmetic treatment method claims 25, 26 and 27 serves merely to obscure the subject-matter for which a protection is requested, but has no clear limiting nature.

These comments apply, mutatis mutandis, to the dependent claims.

As regards the use as claimed in claim 30, it is true that it appears to be novel in the light of the cited prior art, but again, it is not a matter of a technical effect associated with the food use, but rather is a definite mode of action of products already used as components of food products in the prior art. In addition, it has not been demonstrated in the description whether the food use leads to a definite effect on the skin.

#### **Regarding point VI**

Certain documents cited

The following documents:

FR 2 778 181 A 5 November 1999 (1999-11-05)

WO 99 59523 A (CODEX V) 25 November 1999 (1999-11-25)

were published between the priority date (22.09.99) and the date of filing (20.09.00) of the present application. They may thus be relevant during the regional phase, should the present priority date not be valid as an effective date for the claimed subject-matter.

#### **Regarding point VIII**

Observations relating to the international application

The expression "oil distillate of plant oil" used in the claims is ambiguous since there is a lack of clarity of the claimed subject-matter.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## TRAITE D'OPERATION EN MATIERE DE BREVETS

## PCT

## RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 341203/18252	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/02600	Date du dépôt international (jour/mois/année) 20/09/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 22/09/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K7/48		
Déposant LABORATOIRES PHARMASCIENCE et al.		
<p>1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend 7 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p><input type="checkbox"/> Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).</p> <p>Ces annexes comprennent feuilles.</p>		
<p>3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I <input checked="" type="checkbox"/> Base du rapport</li> <li>II <input type="checkbox"/> Priorité</li> <li>III <input checked="" type="checkbox"/> Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle</li> <li>IV <input type="checkbox"/> Absence d'unité de l'invention</li> <li>V <input type="checkbox"/> Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration</li> <li>VI <input checked="" type="checkbox"/> Certains documents cités</li> <li>VII <input type="checkbox"/> Irrégularités dans la demande internationale</li> <li>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Observations relatives à la demande internationale</li> </ul>		

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 17/04/2001	Date d'achèvement du présent rapport 30.10.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international: Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Ortega Plaza, M.D. N° de téléphone +49 89 2399 8284



THIS PAGE BLANK (USPTO)

# RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR00/02600

## I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les éléments de la demande internationale (les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)):

**Description, pages:**

1-31 version initiale

### Revendicaciones, N°:

1-31 telle(s) que modifiée(s) en vertu de l'article 19

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acide aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listages des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

#### 4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- de la description, pages :
- des revendications, n°s :
- des dessins, feuilles :

THIS PAGE BLANK (USPTO)

5.  Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

*(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)*

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

**III. Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle**

1. La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :

l'ensemble de la demande internationale.

les revendications n°s 1-31.

parce que :

la demande internationale, ou les revendications n°s en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue effectuer un examen préliminaire international (*préciser*) :

la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*), ou les revendications n°s 1-31 en question ne sont pas clairs, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :  
**voir feuille séparée**

les revendications, ou les revendications n°s 30,31 en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.

il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications n°s en question.

2. Le listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives, de sorte qu'il n'est pas possible d'effectuer un examen préliminaire international significatif:

le listage présenté par écrit n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

le listage sous forme déchiffrable par ordinateur n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/02600

**VI. Certain documents cités**

1. Certains documents publiés (règle 70.10)  
et / ou
2. Divulgations non écrites (règle 70.9)

**voir feuille séparée**

**VIII. Observations relatives à la demande internationale**

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :  
**voir feuille séparée**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Les documents suivants ont été considérés pour l'établissement du présent rapport d'examen préliminaire:

D1 = FR 2 692 783 A

D2 = FR 2 762 512 A

D3 = FR 2 653 974 A

D4 = FR 2 187 328 A

D5 = EP 0 775 480 A

D6 = EP 0 643 960 A

D7 = FR 2 443 835 A

D8 = FR 2 405 068 A

D9 = FR 2 648 347 A

D10 = WO 94 21764 A

D11 = FR 2 694 692 A

D12 = US 4 386 067 A

D13 = DE 196 31 792 A

D14 = FR 2 724 663 A

**Concernant le point III**

Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

1. La revendication 1 concerne l'utilisation d'au moins un produit d'huile végétale pour la préparation d'une composition cosmétique, pharmaceutique ou dermatologique. Compte tenu du fait que les compositions, cosmétiques ou dermatologiques contenant au moins un produit d'huile végétale, constitué en particulier par les oléodistillats d'huile végétale, les insaponifiables d'huile végétale, les lipides furaniques d'huile végétale et les mélanges de ces derniers sont connues (voir D1-D14), l'analyse de l'objet de la revendication 1 ne peut pas être faite de façon cohérente. La revendication 1 englobe simultanément une rédaction du type "deuxième utilisation médicale", ainsi qu'une revendication d'utilisation pour la préparation d'une composition cosmétique qui n'est pas nouvelle à la lumière de l'art antérieur cité, car un possible but de la composition cosmétique n'est pas limitatif. En outre, la déclaration du but "destinée à augmenter la synthèse des lipides cutanés" n'implique pas que l'effet soit lié à

THIS PAGE BLANK (USPTO)

l'utilisation des produits d'huile végétale. De plus, au cas où la protection d'une possible deuxième utilisation médicale ou pharmacologique soit prétendue, il est à remarquer qu'aucune condition pharmacologique ou médicale n'a été mentionnée dans ladite revendication. Finalement, au vu que les conditions qui sont mentionnées dans la description (voir i.a. pages 9, 10) coïncident ou se recouvrent avec celles qui sont divulguées par l'art antérieur, il est à signaler que la découverte d'un nouveau mécanisme d'action ne peut pas servir pour établir la nouveauté et/ou l'activité inventive de l'objet revendiqué vis-à-vis art antérieur si pertinent.

De même, la déclaration du but "afin d'augmenter la synthèse des lipides cutanés" dans les revendications de méthode de traitement cosmétique 25, 26 et 27 ne sert qu'à rendre obscur l'objet pour lequel il est demandé une protection, mais n'a pas de caractère limitatif clair.

Ces commentaires s'appliquent mutatis mutandis aux revendications dépendantes.

En ce qui concerne l'utilisation selon la revendication 30, il est vrai qu'elle apparaît comme nouvelle à la lumière de l'art antérieur cité, mais à nouveau, il ne s'agit pas d'un effet technique lié à l'utilisation alimentaire, il s'agit plutôt d'un certain mode d'action des produits déjà utilisés comme composants de produits alimentaires dans l'art antérieur. En outre, il n'y a pas été démontré dans la description si l'utilisation alimentaire conduise à un certain effet cutané.

**Concernant le point VI**

Certains documents cités

Les documents suivants:

FR 2 778 181 A 5 novembre 1999 (1999-11-05)

WO 99 59523 A (CODEX V) 25 novembre 1999 (1999-11-25)

ont été publiés entre la date de priorité (22.09.99) et la date de dépôt (20.09.00) de la présente demande. Ils peuvent donc être pertinents lors de la phase régionale, au cas où la présente date de priorité ne soit pas valable comme date effective pour l'objet

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

revendiqué.

**Concernant le point VIII****Observations relatives à la demande internationale**

L'expression "oléodistillat d'huile végétale", utilisée dans les revendications est ambiguë cause un manque de clarté de l'objet revendiqué.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Q345  
(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
29 mars 2001 (29.03.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 01/21150 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup>: A61K 7/48,  
35/78, A23L 1/30, A23K 1/16

Philippe [FR/FR]; 226, rue Marcadet, F-75018 Paris (FR).  
PICCIRILLI, Antoine [FR/FR]; 52bis, rue du Prieuré  
Saint-Thomas, F-28230 Epernon (FR).

(21) Numéro de la demande internationale:

PCT/FR00/02600

(74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet  
Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international:

20 septembre 2000 (20.09.2000)

(81) États désignés (national): JP, KR, MX, US.

(25) Langue de dépôt:

français

(26) Langue de publication:

français

(84) États désignés (regional): brevet européen (AT, BE, CH,  
CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,  
SE).

(30) Données relatives à la priorité:

99/11844 22 septembre 1999 (22.09.1999) FR

Publiée:

- Avec rapport de recherche internationale.
- Avec revendications modifiées.

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): LAB-  
ORATOIRES PHARMASCIENCE [FR/FR]; 73, boule-  
vard de la Mission Marchand, F-92400 Courbevoie (FR).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): MSIKA,

(54) Title: USE OF A VEGETABLE OIL PRODUCT AS AGENT FOR INCREASING SKIN LIPID SYNTHESIS

(54) Titre: UTILISATION D'UN PRODUIT D'HUILE VÉGÉTALE EN TANT QU'AGENT POUR AUGMENTER LA SYN-  
THESE DES LIPIDES CUTANÉS

WO 01/21150 A1

(57) Abstract: The invention concerns the use of at least a vegetable oil product selected among the group consisting of vegetable oil oleic distillates, vegetable oil unsaponifiable matters, vegetable oil furan lipids and mixtures thereof, as agents for increasing skin lipid synthesis, in particular lipids of the epidermal skin barrier, in or for preparing a composition containing a pharmaceutically or dermatologically acceptable medium. The use enables to prevent and/or treat deterioration of the skin barrier (dry skin, skin subjected to actinic radiation, ichthyosis, acne, xerosis, atopic dermatitis, sensitive skin, chafing and reactive skin, itching and the like)

(57) Abrégé: La présente invention se rapporte à l'utilisation d'au moins un produit d'huile végétale choisi dans le groupe constitué par les oléodistillats d'huile végétale, les insaponifiables d'huile végétale, les lipides furaniques d'huile végétale et les mélanges de ces derniers, en tant qu'agent pour augmenter la synthèse des lipides cutanés, notamment des lipides de la barrière cutanée épidermique, dans ou pour la préparation d'une composition contenant un milieu cosmétiquement, pharmaceutiquement ou dermatologiquement acceptable. L'utilisation selon l'invention permet de prévenir et/ou de traiter les altérations de la barrière cutanée (peaux sèches, peaux ayant été soumises à un rayonnement actinique, ichtyose, acné, xérose, dermatite atopique, peaux sensibles, irritées et réactives, prurit, etc.).

THIS PAGE BLANK (USPS)

**Utilisation d'un produit d'huile végétale en tant qu'agent pour augmenter la synthèse des lipides cutanés**

5 La présente invention se rapporte à l'utilisation d'un produit d'huile végétale en tant qu'agent pour augmenter la synthèse des lipides cutanés, notamment des lipides de la barrière cutanée épidermique, dans ou pour la préparation d'une composition cosmétique, pharmaceutique ou dermatologique. L'invention se rapporte également à une méthode de traitement cosmétique à une composition cosmétique, pharmaceutique 10 ou dermatologique pour augmenter la synthèse des lipides cutanés, notamment des lipides de la barrière cutanée épidermique, et à l'utilisation du produit végétal comme additif alimentaire.

La peau est principalement constituée de trois couches : l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

15 La couche la plus externe, l'épiderme, est caractérisée par une organisation en strates correspondant à un état de différenciation croissant des kératinocytes, de la zone la plus profonde (stratum basale) à la zone la plus superficielle (stratum corneum) au sein de laquelle des éléments anucléés (cornéocytes) sont inclus dans une structure lipidique extracellulaire multilamellaire, le ciment intercornéocytaire, responsable de la 20 fonction de barrière hydrique de la peau et de protection contre les agressions extérieures.

Les corps lamellaires ou de Oddland, secrétés par le stratum granulosum, couche intermédiaire entre le stratum basale et le stratum corneum, contiennent du cholestérol, des phospholipides et des glucosylcéramides ainsi que des hydrolysases sélectives. Ces 25 enzymes convertissent les phospholipides et les glucosylcéramides en acides gras libres et céramides qui forment, avec le cholestérol et le sulfate de cholestérol, les bicouches lamellaires intercellulaires du stratum corneum. Les céramides participent de façon prépondérante à la formation de la barrière constitué par le stratum corneum et à la régulation des flux hydriques en solidarisant les lamelles. Une diminution importante du 30 contenu en/et du type de céramide est notamment observée dans la dermatite atopique (ou eczéma atopique) ou dans l'acné (céramide 1) et dans les peaux sèches et prurits des personnes âgées. Le sulfate de cholestérol, via une sulfatase spécifique, est en équilibre

avec le cholestérol (agent de fluidité des feuillets). Ils jouent un rôle important dans la cohésion des cornéocytes et donc dans la desquamation cutanée, ainsi que dans le confort cutané.

5 L'altération de cette barrière cutanée provoquée par des agressions extérieures (rayonnement U.V, vent, froid, détergents etc.), par le phénomène naturel et inexorable du vieillissement et/ou par des dysfonctionnements pathologiques ou non (peaux sensibles, irritées, ou réactives) se traduit par une perturbation de l'homéostasie épidermique qu'il est souhaitable de pouvoir prévenir et/ou traiter tant sur le plan cosmétique que pharmaceutique et notamment dermatologique.

10 Par exemple, l'article de Ruby Ghadially et al, "Decreased Epidermal Lipid Synthesis Accounts for Altered Barrier Function in Aged Mice", The Journal Of Investigate Dermatology, Vol. 106, N°5, May 1996, enseigne qu'une barrière cutanée altérée ainsi qu'une teneur anormale en lipides dans un épiderme agé de souris peut s'expliquer par une synthèse altérée des lipides épidermiques.

15 Il existe donc un besoin de pouvoir stimuler la synthèse des lipides cutanés, notamment des lipides de la barrière cutanée épidermique, afin de pouvoir en particulier restaurer la fonction de barrière cutanée de l'épiderme et/ou de lutter contre les divers troubles cutanés liées à une baisse de la synthèse des lipides cutanés, notamment des lipides de la barrière cutanée épidermique.

20 On a maintenant trouvé de manière tout à fait surprenante et inattendue que l'utilisation de certains produits d'huile végétale permet d'augmenter avantageusement la synthèse des lipides cutanés, notamment des lipides de la barrière cutanée épidermique.

La présente invention a ainsi pour objet l'utilisation d'au moins un produit d'huile végétale choisi dans le groupe constitué par les oléodistillats d'huile végétale, les 25 insaponifiables d'huile végétale, les lipides furaniques d'huile végétale et les mélanges de ces derniers, en tant qu'agent pour augmenter la synthèse des lipides cutanés, notamment des lipides de la barrière cutanée épidermique connus de l'homme du métier comme ceux mentionnés ci-dessus, dans ou pour la préparation d'une composition contenant un milieu cosmétiquement, pharmaceutiquement ou dermatologiquement acceptable.

30 En particulier, l'utilisation selon l'invention est caractérisée en ce que les lipides cutanés sont choisis entre autres parmi les lipides épidermiques du groupe constitué par

le cholestérol, le sulfate de cholestérol, les céramides 1 et 2 et les mélanges de ces derniers.

Parmi les huiles végétales pouvant être utilisées, on peut citer en particulier l'huile de tournesol, de palme, de palmiste, de noix de coco, de pépins de raisins, de 5 moutarde noire, d'ocillette, de beurre de karité, d'amande douce, de soja, d'avocat, d'arachide, de coton, de sésame, d'olive, de maïs, de cacao, de ricin, de Ben, de lin, de colza, de rocoyer, de germe de blé, de carthame, de noix, de noisettes et de navette.

Par "oléodistillat d'huile végétale", on entend selon l'invention une huile végétale ayant été soumise à une étape de concentration de sa fraction insaponifiable.

10 L'insaponifiable est la fraction d'un corps gras qui, après action prolongée d'une base alcaline, reste insoluble dans l'eau et peut être extraite par un solvant organique. Cinq grands groupes de substances sont présents dans la plupart des insaponifiables d'huiles végétales : hydrocarbures saturés ou insaturés, alcools aliphatiques ou terpéniques, stérols, phytostérols, tocophérols, les pigments caroténoïdes et 15 xanthophiles.

Les huiles végétales dont l'insaponifiable et/ou l'oléodistillat sont riches en tocophérols et/ou en phytostérols sont particulièrement préférées pour l'utilisation selon l'invention. L'homme du métier comprend aisément que le terme "riche" fait référence à des teneurs en tocophérols et en phytostérols respectivement au-dessus des teneurs moyennes respectives obtenues en considérant l'ensemble des huiles végétales connues de l'homme du métier notamment celles citées ci-dessus.

Différentes méthodes peuvent être utilisées pour concentrer la fraction insaponifiable d'une huile végétale : cristallisation par le froid, extraction liquide-liquide, distillation moléculaire.

25 La distillation moléculaire est particulièrement préférée, étant réalisée de préférence à une température comprise entre environ 180 et environ 260 °C en maintenant une pression comprise entre environ  $10^{-3}$  et environ  $10^{-2}$  mmHg et de préférence de l'ordre de  $10^{-3}$  mmHg. La concentration en insaponifiable du distillat peut atteindre 60%.

30 Cette distillation moléculaire, ainsi que toute autre distillation moléculaire pour la préparation des produits d'huile végétale à utiliser selon l'invention, comme décrit ci-

après, est de préférence réalisée en utilisant un dispositif choisi parmi les distillateurs moléculaires de type centrifuge et les dispositifs moléculaires de type à film raclé.

Les distillateurs moléculaires de type centrifuge sont connus de l'homme du métier. Par exemple, la demande EP- 0 493 144 décrit un distillateur moléculaire de ce type. D'une manière générale, le produit à distiller est étalée en couche mince sur la surface chauffée (surface chaude) d'un rotor conique tournant à grande vitesse. L'enceinte de distillation est placée sous vide. Dans ces conditions, il y a évaporation et non pas ébullition, depuis la surface chaude, des constituants de l'insaponifiable, l'avantage étant que l'huile et l'insaponifiable (ces produits étant réputés fragiles) ne sont pas dégradés au cours de l'évaporation.

Les distillateurs moléculaires de type à film raclé, également connus de l'homme du métier, comprennent une chambre de distillation dotée d'un racleur tournant, permettant l'étalement en continu sur la surface d'évaporation (surface chaude) du produit à distiller. Les vapeurs de produit sont condensées par le biais d'un doigt réfrigéré, placé au centre de la chambre de distillation. Les systèmes périphériques d'alimentation et de vide sont très proches de ceux d'un distillateur centrifuge (pompes d'alimentation, pompes à vide à palette et à diffusion d'huile,etc.). La récupération des résidus et des distillats dans des ballons en verre, se fait par écoulement gravitationnel.

Selon un mode de réalisation particulièrement préféré de la présente invention, on utilise un oléodistillat d'huile de tournesol.

De préférence, l'oléodistillat de tournesol est obtenu par distillation moléculaire d'une huile de tournesol alimentaire. Les conditions de distillation sont de préférence les suivantes :

- température de 230 à 250 °C;
- pression de  $10^{-3}$  à  $10^{-2}$  mmHg;
- taux de distillation d'environ 5 à 10 % massique.

Le taux de distillation peut être défini de la manière suivante : il s'agit du rapport massique ramené à 100 % de la masse du distillat à la somme (masse du distillat + masse du résidu).

Le distillat ainsi obtenu, c'est à dire l'oléodistillat de tournesol, présente une teneur en insaponifiable comprise entre environ 6 et environ 10 % en poids, la partie restante étant composée par les triglycérides de l'huile de tournesol.

L'insaponifiable d'huile végétale pouvant être utilisée selon l'invention est de préférence choisi dans le groupe constitué par l'insaponifiable d'huile d'avocat, l'insaponifiable d'huile de soja et les mélanges de ces derniers.

La comparaison des teneurs en insaponifiables de différentes huiles végétales : soja, coton, noix de coco, olive et avocat montre un taux très important d'insaponifiable de l'huile d'avocat obtenue par extraction suivant divers procédés connus. Typiquement, les teneurs obtenues s'échelonnent de 2 à 7% d'insaponifiable dans l'huile d'avocat contre 0,5% dans l'huile de coco, 1% dans l'huile de soja, 1% dans l'huile d'olive.

La teneur plus importante en insaponifiable dans l'huile d'avocat par rapport aux autres huiles végétales telles que celles mentionnées ci-dessus s'explique en particulier par la présence, dans l'insaponifiable d'huile d'avocat, de constituants que l'on ne retrouve généralement pas dans l'insaponifiable de nombreuses autres huiles végétales tels que des composés furaniques et des alcools gras polyhydroxylés et qui, à eux seuls, représentent plus de 50% de l'insaponifiable. Les produits propres à cet insaponifiable d'avocat peuvent être répartis en deux fractions chimiques appelées "fraction I" et "fraction H". Les composés actifs pour l'utilisation selon l'invention se trouvent présents dans la fraction H et ses précurseurs. La fraction H apparaît en premier lieu sur un chromatographe en phase gazeuse de l'insaponifiable d'huile d'avocat.

Concernant l'insaponifiable d'huile de soja, on peut remarquer que cet insaponifiable est principalement composé de stérols (40 à 65%) et de tocophérols ( $\geq$  10%). Les principaux stérols sont le  $\beta$ -sitostérol (40 à 70% des stérols totaux), le campéstérol (15 à 30% des stérols totaux) et le stigmastérol (10 à 25% des stérols totaux). Les tocophérols sont présents sous la forme d'un mélange de  $\alpha$ -tocophérol (5 à 35% des tocophérols totaux), de  $\gamma$ -tocophérol (45 à 70% des tocophérols totaux) et de  $\delta$ -tocophérol (10 à 43% des tocophérols totaux).

Plusieurs procédés ont été décrits dans l'art antérieur pour extraire la fraction insaponifiable d'une huile végétale.

On peut citer en particulier le procédé de préparation d'insaponifiable d'huile d'avocat tel que décrit et revendiqué dans le brevet FR-2 678 632 au nom des Laboratoires Pharmascience. Ce procédé permet d'obtenir un insaponifiable d'avocat riche en fraction H en comparaison aux procédés classiques de préparation 5 d'insaponifiable d'avocat.

Ainsi, l'insaponifiable d'huile d'avocat utilisé selon l'invention peut être obtenu à partir du fruit frais mais, de préférence, l'insaponifiable d'avocat est préparé à partir du fruit préalablement traité thermiquement, avant l'extraction de l'huile et la saponification, comme décrit dans le brevet FR-2 678 632

10 Ce traitement thermique consiste en un séchage contrôlé du fruit, frais de préférence, pendant au moins quatre heures, avantageusement au moins 10 heures, de préférence entre environ 24 et environ 48 heures, à une température de préférence d'au moins environ 80 °C et de préférence comprise entre environ 80 et environ 120 °C.

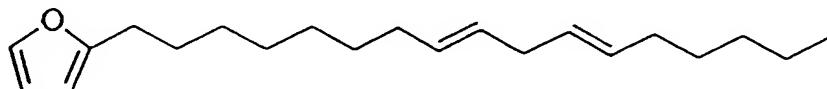
15 On peut également citer le procédé de préparation d'insaponifiable d'huile de soja, obtenu à partir d'un concentrat d'insaponifiable d'huile de soja. Ledit concentrat d'insaponifiable est préparé par distillation moléculaire selon un procédé tel que décrit pour l'huile de lupin dans la demande de brevet FR-2 762 512, mais adapté à l'huile de soja. Dans ce procédé, l'huile de soja est distillée dans un distillateur moléculaire de 20 type centrifuge ou à film raclé, à une température comprise entre environ 210 et 250° C et sous un vide poussé, compris entre 0.01 et 0.001 millimètres de mercure (soit 0,13 à 1,3 Pa). Le distillat obtenu présente une teneur en insaponifiable comprise entre 5 et 30% en poids et constitue donc un concentrat d'insaponifiable d'huile de soja. Le même concentrat est ensuite saponifié selon un procédé classique de saponification, en 25 présence de potasse éthanolique. Le mélange obtenu est extrait par le dichloroéthane dans une colonne à contre-courant. La phase solvant est enfin désolvantée par passage dans un évaporateur à film tombant afin de récupérer l'insaponifiable de soja.

30 Selon un mode de réalisation préféré de la présente invention, l'insaponifiable d'huile végétale est un mélange d'insaponifiables d'huiles d'avocat et de soja, le rapport pondéral d'insaponifiable d'huile d'avocat à l'insaponifiable d'huile de soja étant compris entre environ 0,1 et environ 9, et de préférence compris entre environ 0,25 et environ 0,6.

En particulier, on peut avantageusement utiliser le mélange d'insaponifiables d'huiles d'avocat et de soja tel que commercialisé par la société Laboratoires Pharmascience sous la dénomination "Piascledine 300®" qui consiste en un mélange de 33,3% en poids d'insaponifiable d'avocat et de 66,6% en poids d'insaponifiable de soja, 5 par rapport au poids total du mélange (les 0,1% restants étant constitués de silice colloïdale et de butylhydroxytoluène).

Par "lipides furaniques d'huile végétale", on entend selon l'invention des composés comprenant une chaîne principale linéaire hydrocarbonée en C<sub>11</sub> - C<sub>19</sub>, saturée ou comprenant une ou plusieurs insaturations éthyléniques ou acétyléniques, et 10 un groupe 2-furanyle à l'une de ses extrémités. Parmi les lipides furaniques d'huile végétale pouvant être utilisé selon l'invention, on préfère tout particulièrement les lipide furaniques de l'avocat. L'avocat comprend en effet des lipides particuliers de type furanique, dont le principal composant est un furane linoléique :

15



Composé Furanique H7

20

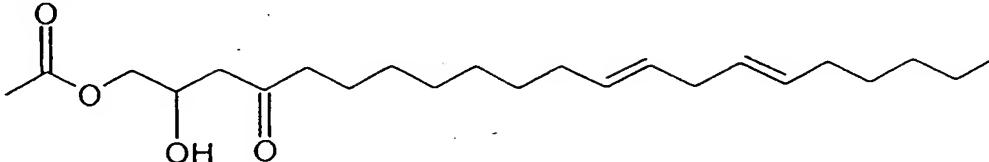
Les dérivés furaniques de l'huile d'avocat ont été décrits notamment dans Farines, M. et al, 1995, J. of Am. Oil Chem. Soc. 72, 473. Il est aujourd'hui bien établi que la présence de ces composés furaniques dans les feuilles ou le fruit dépend non seulement de la variété (les variétés *Hass* et *Fuerte* étant les plus riches en composés furaniques) mais aussi du mode d'obtention de l'huile ou d'un autre extrait végétal de 25 l'avocat (extrait hexanique ou éthanolique des feuilles d'avocat).

En effet, on sait que ces lipides furaniques sont des métabolites de composés initialement présents dans le fruit et les feuilles qui, sous l'effet de la chaleur, se se déshydratent et se cyclisent en dérivés furaniques.

30

Par exemple, le furane linoléique est issu de la transformation thermique du précurseur suivant :

5



Précurseur P1H7

Par "lipides furaniques d'avocat", on entend en particulier selon l'invention les composants répondant à la formule :

10



15

dans laquelle R est une chaîne linéaire hydrocarbonée en C<sub>11</sub>-C<sub>19</sub> de préférence C<sub>13</sub>-C<sub>17</sub> saturée ou comprenant une ou plusieurs insaturations éthyléniques ou acétyléniques.

20

Les procédés connus pour obtenir ces composés spécifiques à partir du fruit ou de l'huile du fruit de l'avocat se résument soit à la chromatographie préparative, soit à des procédés industriels permettant d'obtenir ces lipides furaniques en mélange avec les autres composés insaponifiables d'avocat, avec une teneur maximale en lipides furaniques comprise au mieux entre 50 et environ 65% en poids seulement.

25

Un nouveau procédé de préparation de ces lipides furaniques de l'avocat a fait l'objet du dépôt d'une demande de brevet ce même jour. Il consiste pour l'essentiel en un procédé d'extraction sélective des lipides furaniques d'avocat, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant à préparer un insaponifiable d'avocat, puis à soumettre l'insaponifiable d'avocat à une étape de distillation moléculaire en utilisant des moyens de température réglés pour une température comprise entre 100 et 160°C et des moyens de pression réglés pour une pression comprise entre 10<sup>-3</sup> et 5.10<sup>-2</sup> mmHg.

Cette étape de distillation moléculaire mettant en oeuvre des conditions de températures et de pressions spécifiques, constitue une caractéristique essentielle de ce procédé, en combinaison avec l'étape préalable de préparation de l'insaponifiable déjà décrite ci-dessus.

5 Selon l'invention, le produit d'huile végétale tel que décrit ci-dessus est utilisé selon une proportion comprise entre environ 0,01 et 100 % en poids, de préférence entre environ 0,5 et environ 10 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

10 Le milieu cosmétiquement, pharmaceutiquement ou dermatologiquement acceptable pour l'utilisation selon l'invention peut être tout milieu adapté pour les formes galéniques connues de l'homme du métier, en vue d'une administration par voie topique, orale, entérale ou parentérale.

En particulier, ce milieu peut être une solution huileuse, une émulsion eau-dans-huile, une émulsion huile-dans eau, une microémulsion, un gel huileux, un gel anhydre, une dispersion de vésicules, de microcapsules ou de microparticules.

15 De préférence, la composition pour l'utilisation selon l'invention est adaptée pour une administration par application topique.

20 L'effet avantageux d'augmentation de la synthèse des lipides cutanés, notamment principalement par les couches épidermiques du stratum cornéum et granulosum comme expliqué ci-dessus.

25 Ainsi, l'utilisation selon l'invention est caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement des peaux sèches et des peaux ayant été soumises à un rayonnement actinique, notamment un rayonnement U.V. tel que le rayonnement solaire ou le rayonnement d'une lampe U.V par exemple lors d'une séance de bronzage artificiel.

30 L'utilisation selon l'invention est également caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement de l'ichtyose, de l'acné, de la xérose, de la dermatite atopique (ou eczéma atopique), des troubles cutanés liés à une baisse des teneurs en lipides cutanés, notamment des lipides de la barrière cutanée épidermique, des troubles de la cohésion des cornéocytes et de la desquamation cutanée, des peaux sensibles, irritées et réactives et du prurit.

La présente invention a encore pour objet une méthode de traitement cosmétique des troubles liés au vieillissement de la peau, des muqueuses voisines et/ou des phanères, caractérisée en ce qu'on applique sur la peau, les muqueuses voisines et/ou les phanères une composition contenant au moins un produit d'huile végétale dans un 5 milieu cosmétiquement acceptable tels que décrits ci-dessus.

L'invention a par ailleurs pour objet une méthode de traitement cosmétique des troubles liés au dessèchement de la peau, des muqueuses voisines et/ou des phanères, caractérisée en ce qu'on applique sur la peau, les muqueuses voisines et/ou les phanères une composition contenant au moins un produit d'huile végétale dans un milieu 10 cosmétiquement acceptable tels que décrits ci-dessus.

L'invention a aussi pour objet une méthode de traitement cosmétique des troubles de la peau, des muqueuses voisines et /ou des phanères résultant d'une exposition à un rayonnement actinique, notamment un rayonnement U.V, caractérisée en ce qu'on applique sur la peau et/ou les phanères une composition contenant au moins 15 un produit d'huile végétale dans un milieu cosmétiquement acceptable tels que décrits ci-dessus.

Selon un mode de mise en oeuvre préféré de ces méthodes de traitement cosmétiques, le produit d'huile végétale est présent dans la composition selon une proportion comprise entre environ 0,01 et 100 % en poids, de préférence entre environ 20 0,5 et environ 10 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

La présente invention a également pour objet une composition cosmétique, pharmaceutique ou dermatologique pour augmenter la synthèse des lipides cutanés, notamment des lipides de la barrière cutanée épidermique, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un produit d'huile végétale dans un milieu cosmétiquement, 25 pharmaceutiquement ou dermatologiquement acceptable, tels que décrits ci-dessus.

De préférence, cette composition est caractérisée en ce que le produit d'huile végétale est présent dans la composition selon une proportion comprise entre environ 0,01 et 100 % en poids, de préférence entre environ 0,5 et environ 10 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

30 Enfin, l'invention a encore pour objet l'utilisation d'au moins un produit d'huile végétale, tel que décrit ci-dessus, en tant qu'additif dans un aliment pour l'être humain et/ou l'animal.

Cette utilisation alimentaire est de préférence caractérisée en ce que le produit d'huile végétale est présent dans l'aliment selon une proportion comprise entre environ 0,1 et environ 20 % en poids, par rapport au poids total de l'aliment.

Les exemples suivants sont destinés à illustrer la présente invention et ne doivent 5 en aucun cas être interprétés comme pouvant en limiter la portée.

A moins qu'il n'en soit précisé autrement, les pourcentages indiqués dans les exemples suivants sont des pourcentages en poids.

10

#### **Exemple 1 : préparation de produits d'huile végétale et leur utilisation selon l'invention sous forme d'émulsions huiles-dans-eau**

Les compositions 1.1 à 1.3 et la composition placébo suivantes ont chacune été 15 préparé de la manière suivante :

Les composants constituant la phase aqueuse (eau et glycérine) sont placées au bain-marie à 75 °C. Les composants de la phase grasse, à l'exception du SEPIGEL 305, du SILICONE SF 1202 et du produit d'huile végétale (respectivement préparés ci-après sous les dénominations "Oléodistillat de tournesol-1", "Insaponifiables-1" et "Lipides-20 1"), sont placés au bain-marie à 75 °C. Juste avant de réaliser l'émulsification, on ajoute à la phase grasse le SILICONE 1202 et le produit d'huile végétale respectif. On réalise ensuite l'émulsion sous turbine à vitesse lente par incorporation de la phase grasse dans la phase aqueuse. Lorsque la préparation atteint la température de 60 °C, on ajoute le SEPIGEL 305 sous turbine à grande vitesse. On laisse ensuite refroidir la composition 25 au repos jusqu'à température ambiante, avant son utilisation dans les essais décrits ci-après.

##### **1.1) Composition 1.1 : utilisation d'un oléodistillat d'huile de tournesol**

30 On prépare un oléodistillat de tournesol par distillation moléculaire dans un distillateur moléculaire de type centrifuge d'une huile de tournesol alimentaire du commerce. Les conditions de distillation sont les suivantes :

- température 220 °C;
- pression de  $10^{-3}$  mmHg;
- taux de distillation : 6,7 % massique
- débit d'alimentation : 18 kg/h

5

Le distillat obtenu, l'oléodistillat de tournesol, présente une teneur en insaponifiable d'environ 6,2 % en poids, la partie restante étant composée par les triglycérides de l'huile de tournesol. L'Oléodistillat ainsi obtenu est dénommé "Oléodistillat de tournesol-1".

10

Composition 1.1 (formule INCI)	% (en poids)
<b>Phase aqueuse</b>	
Eau	67,3
Glycérine	4
<b>Phase grasse</b>	
Sorbitan Tristearate	1,85
Peg 40 Stearate	3,15
Silicone SF 1202	3
Cetiol Oe	1
Vaseline Codex	2,5
Glycéryl Stearate	6
Decyl Pentanoate	3
<b>Oléodistillat de tournesol-1</b>	2
Beeswax	3
Stearate Peg 2	1
C12-15 Alcool Benzoate	1
Phenonip	0,7
Sepigel 305	0,5
<b>TOTAL</b>	<b>100 %</b>

**1.2) Compositi n 1.2 : utilisation d'un mélange d'un insaponifiable d'avocat et de soja**

On utilise le mélange d'insaponifiables d'huiles d'avocat et de soja tel que commercialisé par la société Laboratoires Pharmascience sous la dénomination "Piascledine 300®" qui consiste en un mélange de 33,3% en poids d'insaponifiable d'avocat et de 66,6% en poids d'insaponifiable de soja, par rapport au poids total du mélange (les 0,1% restants étant constitués de silice colloïdale et de butylhydroxytoluène). Ce mélange est dénommé ci-après "Insaponifiables-1".

10

<b>Composition 1.2 (noms INCI)</b>	
<b>Phase aqueuse</b>	
Eau	67,3
Glycérine	4
<b>Phase grasse</b>	
Sorbitan Tristearate	1,85
Peg 40 Stearate	3,15
Silicone SF 1202	3
Cetiol Oe	1
Vaseline Codex	2,5
Glycéryl Stearate	6
Decyl Pentanoate	3
<b>Insaponifiables-1</b>	2
Beeswax	3
Stearate Peg 2	1
C12-15 Alcool Benzoate	1
Phenonip	0,7
Sepigel 305	0,5
<b>TOTAL</b>	<b>100 %</b>

**1.3) Composition 1.3 : utilisation de lipides furaniques d'avocat**

On prépare un insaponifiable d'avocat comme décrit dans le brevet FR-2 678 632. Sa composition est la suivante :

5	- alcools gras polyhydroxylés	24,3 %
	- lipides furaniques	55,5 %
	- stérols	3,1 %
	- squalène	1,4 %
	- autres	15,7 % (1)

10 (1) acides gras libres, hydrocarbures, tocophérols, cétones grasses et pigments lourds

On soumet cet insaponifiable à une distillation moléculaire à l'aide du distillateur moléculaire à film raclé commercialisé par la société Leybold sous la 15 dénomination "KDL4". Les conditions de distillation sont les suivantes :

- température surface chaude: 108°C
- pression :  $10^{-3}$  mm Hg
- vitesse de rotation de l'arbre: 240 t/min.
- débit d'insaponifiable d'avocat: 400 ml/h

20

Rendement en distillat: 48,6 %

Composition du distillat :

25

- alcools gras Polyhydroxylés	: n.m.
- lipides furaniques	99,1 %
- stérols	n.m.
- squalène	n.m.
- autres	0,9 % (1)

(1) acides gras libres, hydrocarbures et cétones grasses

("n.m." : non mesurable, c'est à dire une teneur inférieure à 0,05 %)

30

Il s'agit donc d'un distillat très riche en lipides furaniques dans la mesure où la teneur de ces derniers excède 99 %. Ce distillat est dénommé par la suite "Lipides-1".

<b>Composition 1.3 (noms INCI)</b>	<b>% (en poids)</b>
<b>Phase aqueuse</b>	
Eau	69
Glycérine	4
<b>Phase grasse</b>	
Sorbitan Tristearate	1,85
Peg 40 Stearate	3,15
Silicone SF 1202	3
Cetiol Oe	1
Vaseline Codex	2,5
Glycéryl Stearate	6
Decyl Pentanoate	3
<b>Lipides-1</b>	0,3
Beeswax	3
Stearate Peg 2	1
C12-15 Alcool Benzoate	1
Phenonip	0,7
Sepigel 305	0,5
<b>TOTAL</b>	<b>100 %</b>

#### 1.4) Composition placébo

Composition placébo (noms INCI)	% (en poids)
<b>Phase aqueuse</b>	
Eau	69,3
Glycérine	4
<b>Phase grasse</b>	
Sorbitan Tristearate	1,85
Peg 40 Stearate	3,15
Silicone SF 1202	3
Cetiol Oe	1
Vaseline Codex	2,5
Glycéryl Stearate	6
Decyl Pentanoate	3
Beeswax	3
Stearate Peg 2	1
C12-15 Alcool	1
Benzoate	
Phenonip	0,7
Sepigel 305	0,5
<b>TOTAL</b>	<b>100 %</b>

5

**Exemple 2 : évaluation *in vitro* de l'effet des compositions 1.1, 1.2, 1.3, et placébo sur le métabolisme des lipides épidermiques dans un modèle organotypique de peau humaine entière en culture**

10

Dans ce qui suit, on utilise les abréviations suivantes:

EGF : facteur de croissance épidermique, *Epidermal growth factor*;

CCM : chromatographie en couche mince;  
MCF : milieu de culture des disques de peau humaine;  
MIF : milieu d'incubation des disques de peau humaine;  
PBS : tampon phosphate salin, *phosphate buffered saline*.

5

L'objet de cette étude est d'étudier l'effet des quatre compositions 1.1, 1.2, 1.3 et placebo décrites ci-dessus sur le métabolisme des lipides épidermiques.

L'étude est réalisée *in vitro* dans un modèle organotypique de peau humaine entière en culture. Deux techniques mises en œuvre successivement :

10 - mesure de l'incorporation d'acétate radiomarqué au carbone 14 dans le *totum* des lipides épidermiques néosynthétisés ;  
- analyse en chromatographie en couche mince pour séparer les principales classes de lipides épidermiques radiomarqués néosynthétisés.

15 L'effet des produits à l'essai est comparé à celui observé en présence du facteur de croissance épidermique (EGF), dilué dans le milieu de culture des disques de peau humaine, et en présence d'une formulation cosmétique commercialisée contenant de l'acide lactique. L'EGF et l'acide lactique stimulent tous deux de manière connue la synthèse des céramides par les kératinocytes (Ponec M. Gibbs S., Weerheim A., Kempenaar J., Mulder A. and Mommaas A.M. – Epidermal growth factor and 20 temperature regulate keratinocytes differentiation – Arch. Dermatol. Res., 1997, 289, 317-326; et Rawlings A.V., Davies A., Carlomusto M., Pillai S. Ahang K., Kosturbo R., Verdejo P., Feinberg C., Nguyen L. and Chandar P. – Effect of lactic acid isomers on keratinocyte ceramide synthesis, stratum corneum lipid levels and stratum corneum barrier function – Arch. Dermatol. Res., 1996, 288, 383-390).

25

## 1) Matériels et méthode

### 1.1) Produits à l'essai, produits de référence et réactifs

Les compositions 1.1, 1.2, 1.3, et placebo ont été préparées comme décrit ci-dessus. L'EGF provenait de chez R&D SYSTEMS. La formulation cosmétique

contenant de l'acide lactique, appelée par la suite "acide lactique", a été achetée dans le réseau de distribution grandes surfaces.

La solution de rinçage des disques de peau humaine après l'incubation est le tampon PBS : NaCl 8g/l ; Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 1,15g/l ; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,2g/l ; KCl 0,2g/l ; CaCl<sub>2</sub> 0,1g/l ; 5 MgCl<sub>2</sub> 0,1g/l ; pH 7,4.

Les autres réactifs, de qualité analytique, proviennent de chez CARLO ERBA, GIBCO et SIGMA, sauf indication contraire.

### 1.2) Système d'essai

10 Un fragment de peau humaine a été collecté après une opération de plastie abdominale. Celle-ci a été réalisée chez une femme âgée de 24 ans (sujet I0129). Des disques de peau de 8 mm de diamètre ont été découpés à l'aide d'un emporte-pièce.

15 Les disques de peau sont déposés dans des nacelles. Les nacelles sont placées dans des puits de culture contenant le milieu MCF, composé du milieu MEM/M199 (3/4, 1/4 ; v/v) additionné de pénicilline (50 UI/ml), de streptomycine (50 µg/ml), de bicarbonate de sodium (0,2 %, p/v) et de SVF (2 %, v/v).

### 1.3) Incubation des produits à l'essai et des produits de référence avec le système d'essai

20 Les produits à l'essai sont testés non dilués. Ils sont déposés au centre de chaque disque de peau humaine, à raison de 10 mg/cm<sup>2</sup>. Le milieu d'incubation des disques de peau humaine (milieu MIF) est composé du milieu MCF contenant 1 µCi/ml d'acétate marqué au carbone 14 (AMERSHAM, activité spécifique : 57 mCi/mmol).

25 L'EGF est testé à 10 ng/ml dans le milieu MIF. L'acide lactique est utilisée en application topique (10 mg/cm<sup>2</sup>).

Les disques de peau humaine sont incubés en présence des produits à l'essai et des produits de référence pendant 18 heures à 37°C dans une atmosphère humide contenant 5% de CO<sub>2</sub>.

30 Des disques de peau témoins sont incubés en parallèle en absence de produits à l'essai et de produits de référence.

Chaque condition expérimentale est réalisée en *quadruplicate*.

L'échelle de temps suivante est utilisée :



10  $\uparrow$  : application topique des produits à l'essai et du produit de référence et dilution de l'EGF dans le milieu d'incubation des disques de peau

$\Delta$  : ajout d'acétate marqué au carbone 14 dans le milieu de culture

$\square$  : dissociation derme/épiderme et évaluation des effets

#### 1.4) Evaluation des effets

##### 15 1.4.1) Néosynthèse des lipides épidermiques totaux

A la fin de l'incubation, les disques de peau humaine sont abondamment rincés avec le tampon PBS. L'épiderme de chaque disque de peau est dissocié du derme par un choc thermique contrôlé (eau MilliQ, 2 min, 62°C). Les épidermes ainsi dissociés sont digérés par la trypsine (ICN, 1%, p/v) pendant une nuit à 37°C. La dissociation cellulaire est facilitée par action des ultrasons.

20 Les lipides néosynthétisés, marqués au carbone 14, sont extraits par partition entre une phase organique (méthanol/chloroforme, 1/4, v/v) et une phase aqueuse (chlorure de potassium à 0,25 M). La phase organique est évaporée sous azote et les résidus sont repris dans un mélange chloroforme/méthanol, 2/1 (v/v).

25 La radioactivité de chaque échantillon, correspondant à la quantité d'acétate incorporé dans les lipides néosynthétisés, est mesurée en scintillation liquide.

Les résultats sont exprimés en cpm/mg d'épiderme.

#### 1.4.2) Nature des lipides épidermiques néosynthétisés

A partir des échantillons de lipides extraits, des aliquotes de 20 $\mu$ l, correspondant à 3700 cpm, sont déposées sur des plaques de chromatographie de silice 60 (MERCK). Celles-ci sont développées dans trois solvants successifs :

- 5 - chloroforme/acétone/méthanol, 38/2/10 (v/v/v),
- chloroforme/acétone/méthanol, 40/5/5 (v/v/v),
- chloroforme/acétate d'éthyl/éther/méthanol, 36/10/3/1 (v/v/v/v).

10 Ce système permet de séparer le sulfate de cholestérol, les cérabrosides, les céramides, le cholestérol et les tri- + di-glycérides. Les lipides plus polaires, appelés par la suite "lipides polaires", restent au point de dépôt.

Les plaques de silice sont ensuite mises en exposition avec des films pour autoradiographie pendant 15 jours (AMERSHAM, Hyperfilm beta max).

15 La position des différentes classes de lipides- lipides polaires, sulfate de cholestérol, cérabrosides, céramides 1 et 2, cholestérol et tri- + di-glycérides - est déterminée à l'aide des standards appropriés.

La radioactivité des spots séparés et révélés grâce à l'autoradiographie est comptée avec un analyseur de radioactivité argon-méthane sur couche mince (BERTHOLD). Les résultats sont exprimés en pourcentages de la radioactivité des lipides totaux néosynthétisés et déposés sur la CCM.

20

#### 1.5) Traitement des données

Les groupes de données (groupe témoin et groupes traités) sont comparés par une analyse de la variance à un facteur (ANOVA 1,  $p<0,05$ ), suivie par un test de Dunnett.

25

### 2) Résultats

Après une nuit d'incubation en présence des disques de peau humaine, les compositions à l'essai et les compositions de référence n'ont pas d'effet significatif sur

la néosynthèse des lipides épidermiques totaux (tableau 3.1). En revanche, ils modifient de façon notable la proportion des différents lipides épidermiques dans ce *totum* :

- l'EGF à 10 ng/ml diminuait de 46% la néosynthèse du sulfate de cholestérol et augmentait de 55% la néosynthèse du céramide 2 (tableau 3.2);

5 - l'**acide lactique** augmente d'un facteur 1,59 la néosynthèse des cérébrosides (tableau 3.2);

- la **composition 1.1** augmente d'un facteur 2,26 et 4,61 la néosynthèse respective des céramides 1 et 2, d'un facteur 5,04 la néosynthèse du cholestérol. Il diminue de 73% la néosynthèse des tri- et di-glycérides (tableau 3.3);

10 - la **composition 1.2** augmente d'un facteur 1,32 la néosynthèse du sulfate de cholestérol, d'un facteur 2,47 et 2,51 la néosynthèse respective des céramides 1 et 2, d'un facteur 4,62 la néosynthèse du cholestérol. Il diminue de 77% la néosynthèse des tri- et di-glycérides (tableau 3.2);

15 - la **composition 1.3** augmente d'un facteur 1,24 la néosynthèse du sulfate de cholestérol, d'un facteur 1,59 et 3,66 la néosynthèse respective des céramides 1 et 2, d'un facteur 4,14 la néosynthèse du cholestérol. Il diminue de 84% la néosynthèse des tri- et di-glycérides (tableau 3.2);

20 - la **composition placébo** diminue de 59% la néosynthèse des tri- et di-glycérides (tableau 3.3.) sans provoquer d'augmentation significative des différents lipides épidermiques analysés.

En conclusion, dans les conditions expérimentales retenues, les composition 1.1, 1.2, 1.3, et **placébo** n'ont pas d'effet significatif sur la néosynthèse des lipides épidermiques totaux.

25 Ils modifient par contre de façon significative la proportion des différentes classes des lipides épidermiques séparés en chromatographie en couche mince dans le *totum*.

Ils diminuent la néosynthèse des tri- et di-glycérides au profit des autres lipides épidermiques.

30 La composition 1.1 augmente la néosynthèse du cholestérol (sans modification de la néosynthèse du sulfate de cholestérol) et la néosynthèse des céramides.

Les compositions 1.2 et 1.3 augmentent la néosynthèse du sulfate de cholestérol et du cholestérol, et la néosynthèse des céramides.

La composition placebo ne provoque pas d'augmentation significative des différents lipides épidermiques analysés.

5

### 3) Tableaux de résultats

Tableau 3.1) : Effet des compositions 1.1, 1.2, 1.3, et placebo ainsi que de l'EGF et d'une formulation cosmétique contenant de l'acide lactique sur la néosynthèse des lipides épidermiques totaux dans des disques de peau humaine entière, après 18 heures d'incubation

15

Témoin	EGF 10 ng/ml	Acide lactique	Composition 1.2	Composition 1.3	Composition 1.1	Composition placebo
4183,35	3104,63	1864,31	2479,26	3646,42	873,10	1506,12
4407,89	5043,66	4919,12	3858,70	5255,70	3726,00	4154,88
3691,69	3606,76	4027,67	6571,13	3900,53	3802,63	4429,96
1062,72	4565,02	1076,21	2457,78	3209,16	905,55	2373,94
3336,41	<b>4080,02</b>	<b>2971,83</b>	<b>3841,72</b>	<b>4002,95</b>	<b>2326,82</b>	<b>3116,23</b>
+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
<b>1545,02</b>	<b>883,02</b>	<b>1800,62</b>	<b>1934,04</b>	<b>882,63</b>	<b>1660,22</b>	<b>1408,09</b>
<i>100</i>	<i>122</i>	<i>89</i>	<i>115</i>	<i>120</i>	<i>70</i>	<i>93</i>

Les résultats sont exprimés en cpm/mg d'épiderme.

En gras : moyenne et écart type

En italique : pourcentage du groupe témoin

\* : moyenne significativement différente du groupe témoin ( $p<0,05$ )

**Tableau 3.2) : Effet des compositions 1.2 et 1.3 ainsi que de l'EGF et d'une formulation cosmétique contenant de l'acide lactique sur la néosynthèse des lipides polaires, du sulfate de cholestérol, des cérébrosides, des céramides 1 et 2, du cholestérol et des tri- + di-glycérides dans des disques de peau humaine entière, 5 après 18 heures d'incubation**

Produit	Lipides polaires	Sulfate de cholestérol	Cérébrosides	Céramide 1	Céramide 2	Cholestérol	Tri- + di-glycérides
Témoin	28,94	6,04	1,89	2,03	2,03	8,23	50,83
	24,96	4,80	2,08	2,67	2,07	5,04	53,76
	31,74	6,26	4,02	2,71	2,15	7,89	45,23
	42,90	5,12	4,44	1,67	1,47	5,61	38,84
	<i>32,14</i>	<i>5,56</i>	<i>3,11</i>	<i>2,27</i>	<i>1,93</i>	<i>6,69</i>	<i>47,17</i>
	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
	7,70	0,71	1,31	0,51	0,31	1,60	6,58
	100	100	100	100	100	100	100
EGF 10 ng/ml	57,27	2,31	2,87	2,02	3,81	7,07	42,67
	34,42	3,69	3,82	1,41	2,38	9,46	44,82
	27,69	3,44	4,77	3,41	2,74	7,86	50,08
	33,53	2,57	4,02	4,02	3,05	9,99	42,83
	<i>38,23</i>	<i>3,00*</i>	<i>3,87</i>	<i>2,72</i>	<i>3,00*</i>	<i>8,60</i>	<i>45,10</i>
	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
	13,04	0,67	0,78	1,21	0,61	1,36	3,46
	119	54	125	120	155	128	96
Acide Lactique	49,20	4,07	4,46	2,37	1,70	7,77	33,43
	33,04	4,16	4,54	2,64	3,32	9,72	42,58
	64,49	5,90	6,07	2,94	2,57	8,07	31,95
	53,51	4,25	4,68	2,58	1,44	8,67	24,86
	<b>50,06</b>	<b>4,60</b>	<b>4,94*</b>	<b>2,63</b>	<b>2,26</b>	<b>8,56</b>	<b>33,21</b>
	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
	13,05	0,87	0,76	0,24	0,86	0,86	7,28
	156	83	159	116	117	128	70
Composition 1.2	24,57	6,89	4,41	2,78	6,86	44,35	10,13
	28,71	8,34	5,91	5,94	3,34	35,04	12,72
	33,09	6,86	4,02	4,55	4,79	36,97	9,72
	35,78	7,35	7,76	9,20	4,37	34,01	11,52
	<i>30,54</i>	<i>7,36*</i>	<i>5,53</i>	<i>5,62*</i>	<i>4,84*</i>	<i>37,59*</i>	<i>11,02*</i>
	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
	4,93	0,69	1,70	2,72	1,48	4,67	1,37
	95	132	178	247	251	562	23
Composition 1.3	38,88	6,23	6,23	3,20	8,92	28,63	7,92
	43,70	8,25	4,55	3,51	7,25	24,34	8,41
	37,70	<i>6,88</i>	3,97	3,52	6,69	33,55	7,68
	47,94	6,15	6,13	4,24	5,40	24,30	5,85
	<i>42,06</i>	<i>6,88*</i>	<i>5,22</i>	<i>3,62*</i>	<i>7,07*</i>	<i>27,71*</i>	<i>7,47*</i>
	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
	4,70	0,97	1,13	0,44	1,46	4,39	1,12
	131	124	168	159	366	414	16

Les résultats sont exprimés en pourcentage des lipides totaux radiomarqués déposés sur la CCM.

En gras : moyenne et écart type

En italique : pourcentage du groupe témoin

\* : moyenne significativement différente du groupe témoin ( $p < 0,05$ )

**Tableau 3.3) : Effet des compositions 1.1 et placebo sur la néosynthèse des lipides polaires, du sulfate de cholestérol, des cérébrosides, des céramides 1 et 2, du cholestérol et des tri- + di-glycérides dans des disques de peau humaine entière, après 18 heures d'incubation**

5

Produit	Lipides polaires	Sulfate de cholestérol	Cérébrosides	Céramide 1	Céramide 2	Cholestérol	Tri- + di-glycérides
Témoin	28.94	6.04	1.89	2.03	2.03	8.23	50.83
	24.96	4.80	2.08	2.67	2.07	5.04	53.76
	31.74	6.26	4.02	2.71	2.15	7.89	45.23
	42.90	5.12	4.44	1.67	1.47	5.61	38.84
	<b>32.14</b>	<b>5.56</b>	<b>3.11</b>	<b>2.27</b>	<b>1.93</b>	<b>6.69</b>	<b>47.17</b>
	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
	7.70	0.71	1.31	0.51	0.31	1.60	6.58
	100	100	100	100	100	100	100
Composition 1.1	37.24	6.43	4.35	5.12	8.38	32.19	16.28
	32.48	4.83	5.45	4.22	7.77	32.51	12.74
	31.92	3.81	5.68	5.43	8.06	32.23	10.86
	25.87	4.41	4.49	5.75	11.37	38.00	10.11
	<b>31.88</b>	<b>4.87</b>	<b>4.99</b>	<b>5.13*</b>	<b>8.90*</b>	<b>33.73*</b>	<b>12.50*</b>
	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
	4.66	1.12	0.67	0.66	1.67	2.85	2.75
	99	88	161	226	461	504	26
Composition placebo	73.67	9.27	7.69	2.44	2.05	3.03	18.60
	58.70	11.03	7.60	2.51	3.39	3.71	13.07
	55.90	6.63	3.71	4.21	3.67	8.66	17.20
	63.39	5.69	4.48	4.17	3.35	4.93	27.98
	<b>62.92</b>	<b>8.16</b>	<b>5.87</b>	<b>3.33</b>	<b>3.12</b>	<b>5.08</b>	<b>19.21*</b>
	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
	7.81	2.44	2.07	0.99	0.72	2.51	6.30
	196	147	189	147	161	76	41

Les résultats sont exprimés en pourcentage des lipides totaux radiomarqués déposés sur la CCM.  
En gras : moyenne et écart type

En italique : pourcentage du groupe témoin

\* : moyenne significativement différente du groupe témoin ( $p<0.05$ )

**Exemple 3 : composition d'une crème pour peaux atopiques**

	<b>Formule INCI</b>	<b>%</b>
	Water	QSP 100
5	Glycerin	15
	Petrolatum	2
	Hydrogenated Palm Kernel Oil	5
	Caprylic/Capric Triglycerides	5
	Cyclomethicone	1
10	Sucrose Distearate	4
	Dextrin	3
	Sunflower (Helianthus Annuus) seed Oil Unsaponifiables (1)	1
	Squalane	2
	Candelilla (Euphorbia Cerifera) Wax	1
15	Sucrose Stearate	2
	Oat (Avena Sativa) Flour	1
	Dimethiconol	0,2
	Methylparaben	0,4
	Propylparaben	0,3
20	Xanthan Gum	0,2
	Ceramide 3	0,2
	<b>Total :</b>	<b>100%</b>

(1) : Oléodistillat de tournesol-1 de l'exemple 1

25

**Exemple 4 : composition d'une huile pour le bain pour peaux atopiques**

	<b>Formule INCI</b>	<b>%</b>
	Sunflower (Helianthus Annuus) Seed Oil	QSP 100
30	Octyl Cocoate	15
	Sweet Almond (Prunus Amygdalus Dulcis) Oil	15
	Mineral Oil	1
	PEG-6 Isostearate	5
	Sunflower (Helianthus Annuus) seed Oil Unsaponifiables (1)	60
35	Chamomile (Anthemis Nobilis) Oil	5
	Propylene Glycol Dipelargonate	1
	Lecithin	1
40	Laureth-2	0,5
	Tocopherol	0,5
	Ascorbyl palmitate	0,06
	<b>Total :</b>	<b>100 %</b>

(1) : Oléodistillat de tournesol-1 de l'exemple 1

**Exemple 5 : étude clinique pour évaluation de l'effet de soin de la composition 1.1. de l'exemple 1 et vérification de sa bonne tolérance locale cutanée, sous contrôle dermatologique, après applications uniques et répétées pendant 4 semaines, chez le volontaire adulte "atopique"**

5

### **1) Matériel et Méthode**

#### **1.1 Objectif de l'Etude**

Il s'agit d'évaluer, d'une part, l'effet de soin d'un produit cosmétique, par 10 diverses mesures biométrologiques associées à des évaluations cliniques, et de vérifier d'autre part, leur bonne tolérance locale cutanée, après applications cutanées unique et répétées pendant 4 semaines, chez le volontaire adulte "atopique", à la peau du corps très sèche et squameuse.

15 **1.2 Pertinence de l'essai**

Evaluations, en "double aveugle", fondées sur :

- les principes de conductivité électrique de la peau, largement décrits pour déterminer l'état d'hydratation des couches supérieures de l'épiderme (Tagami H. et al., 1980 ; Korstanje et al., 1992);
- 20 - le principe de la photométrie (mesures sébumétriques), permettant d'évaluer l'effet relipidant d'un produit cosmétique;
- l'analyse en microscopie optique de "biopsies" de surface, réalisées par stripping, à l'aide de colle cyanoacrylate, permettant de déterminer l'effet d'un produit cosmétique sur le Réseau MicroDépressionnaire (R.M.D.);
- 25 - une évaluation clinique par le Directeur de l'Etude, une auto-évaluation par le panéliste et un questionnaire.

#### **1.3 Critères d'inclusion**

Volontaire "atopique" à la peau du corps sèche à très sèche et légèrement 30 squameuse (score sécheresse  $\geq 5$ , sur une échelle de 1 à 9).

#### 1.4 Population étudiée

18 volontaires adultes de sexe féminin (ou 20 pour la cinétique), "atopiques", âgés de 20 à 28 ans, à la peau sèche ou très sèche (2 abandons non liés aux applications).

5

#### 1.5 Modalités d'application

Application unique : 0,07 ml de produit, soit  $2 \mu\text{l}/\text{cm}^2$ , sur une ou deux zones de  $35 \text{ cm}^2$  environ délimitée au niveau de la peau de la jambe droite ou gauche, selon une randomisation au hasard. Une zone témoin a également été délimitée pour chaque type de mesures (cornéométrie et sébumétrie).

Utilisations répétées : 2 fois par jour, dans les conditions normales d'utilisation, pendant 4 semaines consécutives, par le volontaire lui-même à son domicile, en hémicorps.

#### 15 1.6 Méthodologie

Application unique : mesure de la capacité électrique à l'aide d'un Cornéomètre™ (Courage + Khazaka electronic GmbH, Allemagne) et du taux initial de lipides cutanés de surface à l'aide du Sébumètre™ SM 810 PC (Courage et Khazaka) au niveau des zones traitées avec le produit étudié (cinétique d'hydratation seulement), ainsi qu'au niveau d'une zone témoin non traitée (une zone témoin par type de mesure) avant, puis 1, 2, 3 et 24 heures environ après l'application des produits.

Utilisations répétées :

- mesure de la capacité électrique à l'aide d'un Cornéomètre™ (Courage + Khazaka electronic GmbH, Allemagne) au niveau des zones traitées avec le produit étudié avant, puis après les 4 semaines d'utilisation du produit;

- réalisation de "biopsies" de surface par stripping, puis analyse par microscopie optique, selon des échelles linéaires semi-structurées de 12 cm, faisant état de la netteté du Réseau MicroDépressionnaire et de l'aspect de surface, avant puis après les 4 semaines d'applications.

30 - évaluation clinique par l'Investigateur de l'Etude et auto-évaluation par les panélistes, de la "sécheresse", de la "rugosité" et de la "desquamation" de la peau, sur la

base de scores cliniques ou d'échelles visuelles analogiques, aux mêmes temps que précédemment ;

- appréciation de la tolérance locale cutanée du produit par le Dermatologue, après les 4 semaines d'utilisation ;

5 - température et humidité relative régulées et contrôlées à chaque temps de l'essai ( $T^{\circ} = 22 \pm 2^{\circ}\text{C}$  et  $HR = 50 \pm 5\%$ ).

### 1.7 Statistiques

10 Mesures instrumentales (coméométrie et sébumétrie) : ANOVA et test de comparaisons multiples ( $p < 0,05$ ) portant sur les valeurs absolues et sur les différences ( $\Delta T_x - T_0$ ).

R.M.D., Echelles analogiques et scores cliniques : test de Wilcoxon en séries appariées ("two-tail",  $p < 0,05$ ).

Calcul des pourcentages de variation des paramètres évalués au cours de l'étude.

15

## 2) Résultats

### 2.1 EFFET SUR LE TAUX DE LIPIDES CUTANES DE SURFACE APRES APPLICATION UNIQUE (Sébumètre<sup>TM</sup>)

20 On constate une élévation statistiquement significative du taux de lipides cutanés de surface par rapport aux mesures initiales et aux valeurs relevées au niveau de la zone témoin, 1 puis 2 et 3 heures environ après la première application, traduisant un net effet relipidant immédiat, non mis en évidence 24 heures environ après l'application (réflétant une absorption totale de la composition 1.1, sans présence de film gras résiduel à la surface de la peau).

25

### 2.2 EFFET SUR LE DEGRE D'HYDRATATION DES COUCHES SUPERIEURES DE L'EPIDERME APRES APPLICATIONS UNIQUE & REPETEES (Cornéomètre<sup>TM</sup>)

30 - Après application unique ( $n = 20$ )

On constate une élévation statistiquement significative de la capacité électrique par rapport aux mesures initiales et aux valeurs relevées au niveau de la zone témoin, 1 puis 2, 3 et 24 heures environ après la première application de la composition 1.1.

5 - Après 4 semaines d'utilisations répétées (n = 18)

On constate une élévation statistiquement significative de la capacité électrique par rapport aux mesures initiales.

TABLEAU 5.1

GAINS D'HYDRATATION	Zone Témoin	COMPOSITION 1.1 (EXEMPLE 1)
T 1 heure	+ 0,0%	+ 48,6% °
T 2 heures	+ 1,0%	+ 58,7% °
T 3 heures	+ 0,5%	+ 64,4% °
T 24 heures	+ 2,9%	+ 34,2% °
T 4 semaines		+ 22,4%

° : augmentation statistiquement significative en comparaison à la zone témoin non traitée

### 2.3 EFFET SUR LE RESEAU MICRODEPRESSIONNAIRE

(analyse en microscopie optique de "biopsies" de surface : échelles linéaires semi-

20 structurées de 12 cm)

On constate une restructuration statistiquement significative du Réseau MicroDépressionnaire, après 4 semaines d'applications.

TABLEAU 5.2

	COMPOSITION 1.1 (EXEMPLE 1)
Microrelief	+ 10%
Aspect de surface	+ 52%

**2.4 EVALUATION CLINIQUE PAR LE DIRECTEUR DE L'ETUDE**  
 (scores cliniques en 9 points)

On observe une variation statistiquement significative des critères de jugement suivants, après 4  
 5 semaines d'application :

**TABLEAU 5.3**

<b>COMPOSITION 1.1 (EXEMPLE 1)</b>	
10	<b>Sécheresse de la peau</b> -54% ( $p = 0,0002$ )
15	<b>Rugosité de la peau</b> -52% ( $p = 0,0002$ )
20	<b>Desquamation</b> -54% ( $p = 0,0004$ )

**2.5 AUTO-EVALUATION PAR LES VOLONTAIRES**  
 (échelles visuelles analogiques en 10 points)

On observe une variation statistiquement significative des critères de jugement suivants, après 4  
 20 semaines d'application :

**TABLEAU 5.4**

<b>COMPOSITION 1.1 (EXEMPLE 1)</b>	
25	<b>Sécheresse de la peau</b> -60% ( $p = 0,0002$ )
30	<b>Rugosité de la peau</b> -55% ( $p = 0,0002$ )
35	<b>Desquamation</b> -60% ( $p = 0,0002$ )

**3) Conclusion**

En conclusion, l'application cutanée unique de la composition 1.1 chez 20 volontaires adultes de sexe féminin "atopiques", à la peau sèche à très sèche, en comparaison à une zone témoin non traitée (en double aveugle), a entraîné :

- un effet statistiquement significatif sur le taux de lipides cutanés des surfaces (mesures photométriques), en comparaison à une zone témoin non traitée, traduisant un

net effet relipidant immédiat, non mis en évidence 24 heures environ après l'application, reflétant une absorption totale du produit, sans présence de film gras résiduel à la surface de la peau;

5 - un effet marqué sur le degré d'hydratation des couches supérieures de l'épiderme (mesures de la capacité électrique), 1, 2, 3 et 24 heures environ après l'application, traduisant une excellente rémanence.

10 Les applications répétées, 2 fois par jour pendant 4 semaines consécutives, dans les conditions normales d'utilisation, par un panel de 18 sujets adultes de sexe féminin, ont, par ailleurs, entraîné :

15 - un effet statistiquement significatif sur le degré d'hydratation des couches supérieures de l'épiderme ;  
- une restructuration statistiquement significative du réseau microdépréSSIONnaire ;  
- une amélioration statistiquement significative de l'aspect de la peau (sécheresse, rugosité et desquamation).

Un jugement positif a également été formulé par la majorité des panélistes pour l'efficacité de la composition 1.1. en tant que "crème de soin pour peaux sèches", ainsi que pour ses qualités cosmétiques.

20 Les applications de la composition 1.1. étudiée se sont, par ailleurs, avérées très bien tolérées.

L'ensemble de ces résultats permet donc de justifier, pour la composition 1.1, les propriétés suivantes :

25 - un effet relipidant immédiat.  
- un effet hydratant immédiat et longue durée des couches supérieures de l'épiderme,  
- une amélioration de l'aspect de la peau ; et  
- une tolérance et efficacité testées sous contrôle dermatologique.

Revendications

1. Utilisation d'au moins un produit d'huile végétale choisi dans le groupe 5 constitué par les oléodistillats d'huile végétale, les insaponifiables d'huile végétale, les lipides furaniques d'huile végétale et les mélanges de ces derniers, en tant qu'agent pour augmenter la synthèse des lipides cutanés, notamment des lipides de la barrière cutanée épidermique, dans ou pour la préparation d'une composition contenant un milieu cosmétiquement, pharmaceutiquement ou dermatologiquement acceptable.
- 10 2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les lipides cutanés sont choisis parmi les lipides épidermiques du groupe constitué par le cholestérol, le sulfate de cholestérol, les céramides 1 et 2 et les mélanges de ces derniers.
- 15 3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que les insaponifiables et les oléodistillats d'huile végétale sont choisis dans le groupe constitué par les insaponifiables et oléodistillats riches en tocophérols et/ou en phytostérols.
4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que les oléodistillats d'huile végétale sont des oléodistillats d'huile de tournesol.
- 20 5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que les insaponifiables d'huile végétale sont des insaponifiables d'avocat, de soja ou des mélanges de ces derniers.
6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'insaponifiable d'huile végétale est un mélange d'insaponifiable d'huile d'avocat et d'insaponifiable d'huile de soja, le rapport pondéral d'insaponifiable d'huile d'avocat à l'insaponifiable d'huile de soja étant compris entre environ 0,1 et environ 9.
- 25 7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que les lipides furaniques d'huile végétale sont des lipides furaniques de l'avocat.
8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le produit d'huile végétale est utilisé selon une proportion comprise entre environ 0,01 et 100 % en poids, par rapport au poids total de la composition.
- 30 9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le milieu cosmétiquement, pharmaceutiquement ou dermatologiquement acceptable est une solution huileuse, une émulsion eau-dans-huile, une émulsion huile-

dans eau, une microémulsion, un gel huileux, un gel anhydre, une dispersion de vésicules, de microcapsules ou de microparticules.

10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition est à application topique.

5 11. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement des peaux sèches.

12. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement des peaux ayant été soumises à un rayonnement actinique, notamment un rayonnement U.V.

10 13. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement de l'ichtyose.

14. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement de l'acné.

15 15. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement de la xérose.

16. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement de la dermatite atopique.

20 17. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement des troubles cutanés liés à une baisse des teneurs en lipides cutanés, notamment des lipides de la barrière cutanée épidermique.

18. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement des peaux sensibles.

25 19. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement des peaux irritées.

20. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement des peaux réactives.

30 21. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement des troubles de la cohésion des cornéocytes.

22. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement de la desquamation cutanée.

23. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du prurit.

24. Méthode de traitement cosmétique des troubles liés au vieillissement de la peau, des muqueuses voisines et/ou des phanères, caractérisée en ce qu'on applique sur la peau, les muqueuses voisines et/ou les phanères une composition contenant au moins un produit d'huile végétale tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans un milieu cosmétiquement acceptable.

25. Méthode de traitement cosmétique des troubles liés au dessèchement de la peau, des muqueuses voisines et/ou des phanères, caractérisée en ce qu'on applique sur la peau, les muqueuses voisines et/ou les phanères une composition contenant au moins un produit d'huile végétale tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans un milieu cosmétiquement acceptable.

26. Méthode de traitement cosmétique des troubles de la peau, des muqueuses voisines et /ou des phanères résultant d'une exposition à un rayonnement actinique, notamment un rayonnement U.V, caractérisée en ce qu'on applique sur la peau et/ou les phanères une composition contenant au moins un produit d'huile végétale tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans un milieu cosmétiquement acceptable.

27. Méthode de traitement cosmétique selon l'une quelconque des revendications 24 à 26, caractérisée en ce que le produit d'huile végétale est présent dans la composition selon une proportion comprise entre environ 0,01 et 100 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

28. Méthode de traitement cosmétique selon l'une quelconque des revendications 24 à 27, caractérisée en ce que le milieu cosmétiquement acceptable est tel que défini à la revendication 9.

29. Composition cosmétique, pharmaceutique ou dermatologique pour augmenter la synthèse des lipides cutanés, notamment des lipides de la barrière cutanée épidermique, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un produit d'huile végétale tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans un milieu cosmétiquement, pharmaceutiquement ou dermatologiquement acceptable.

30. Composition selon la revendication 29, caractérisée en ce que le produit d'huile végétale est présent dans la composition selon une proportion comprise entre environ 0,01 et 100 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

31. Composition selon la revendication 29 ou 30, caractérisée en ce que le milieu cosmétiquement, pharmaceutiquement ou dermatologiquement acceptable est tel que défini à la revendication 9.

32. Utilisation d'au moins un produit d'huile végétale tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 7, en tant qu'additif dans un aliment pour l'être humain et/ou l'animal.

33. Utilisation selon la revendication 32, caractérisée en ce que le produit d'huile végétale est présent dans l'aliment selon une proportion comprise entre environ 0,1 et environ 20 % en poids, par rapport au poids total de l'aliment.

10

15

20

## REVENDICATIONS MODIFIEES

[reçues par le Bureau International le 16 Février 2001 (16.02.01);  
revendications 1 à 33 remplacées par les nouvelles revendications 1 à 31 (4 pages)]

1. Utilisation d'au moins un produit d'huile végétale choisi dans le groupe constitué par les oléodistillats d'huile végétale, les insaponifiables d'huile végétale, les 5 lipides furaniques d'huile végétale et les mélanges de ces derniers, pour la préparation d'une composition cosmétique, pharmaceutique ou dermatologique destinée à augmenter la synthèse des lipides cutanés, notamment des lipides de la barrière cutanée épidermique.
- 10 2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les lipides cutanés sont choisis parmi les lipides épidermiques du groupe constitué par le cholestérol, le sulfate de cholestérol, les céramides 1 et 2 et les mélanges de ces derniers.
- 15 3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que les insaponifiables et les oléodistillats d'huile végétale sont choisis dans le groupe constitué par les insaponifiables et oléodistillats riches en tocophérols et/ou en phytostérols.
4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que les oléodistillats d'huile végétale sont des oléodistillats d'huile de tournesol.
- 20 5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que les insaponifiables d'huile végétale sont des insaponifiables d'avocat, de soja ou des mélanges de ces derniers.
- 25 6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'insaponifiable d'huile végétale est un mélange d'insaponifiable d'huile d'avocat et d'insaponifiable d'huile de soja, le rapport pondéral d'insaponifiable d'huile d'avocat à l'insaponifiable d'huile de soja étant compris entre environ 0,1 et environ 9.
7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que les lipides furaniques d'huile végétale sont des lipides furaniques de l'avocat.
- 30 8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le produit d'huile végétale est utilisé selon une proportion

comprise entre environ 0,01 et 100 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition contient un milieu cosmétiquement, pharmaceutiquement ou dermatologiquement acceptable.

10. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que le milieu cosmétiquement, pharmaceutiquement ou dermatologiquement acceptable est une solution huileuse, une émulsion eau-dans-huile, une émulsion huile-dans eau, une microémulsion, un gel huileux, un gel anhydre, une dispersion de vésicules, de microcapsules ou de microparticules.

11. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition est à application topique.

12. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement des peaux sèches.

13. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement des peaux ayant été soumises à un rayonnement actinique, notamment un rayonnement U.V.

14. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement de l'ichtyose.

15. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement de l'acné.

16. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement de la xérose.

17. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement de la dermatite atopique.

18. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement des troubles cutanés liés à une baisse des teneurs en lipides cutanés, notamment des lipides de la barrière cutanée épidermique.

19. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement des peaux sensibles.

20. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement des peaux irritées.

21. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement des peaux réactives.

5 22. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement des troubles de la cohésion des cornéocytes.

23. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement de la desquamation cutanée.

10 24. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du prurit.

15 25. Méthode de traitement cosmétique des troubles liés au vieillissement de la peau, des muqueuses voisines et/ou des phanères, caractérisée en ce qu'on applique sur la peau, les muqueuses voisines et/ou les phanères une composition contenant au moins un produit d'huile végétale tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans un milieu cosmétiquement acceptable, afin d'augmenter la synthèse des lipides cutanés, notamment des lipides de la barrière cutanée épidermique.

20 26. Méthode de traitement cosmétique des troubles liés au dessèchement de la peau, des muqueuses voisines et/ou des phanères, caractérisée en ce qu'on applique sur la peau, les muqueuses voisines et/ou les phanères une composition contenant au moins un produit d'huile végétale tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans un milieu cosmétiquement acceptable, afin d'augmenter la synthèse des lipides cutanés, notamment des lipides de la barrière cutanée épidermique.

25 27. Méthode de traitement cosmétique des troubles de la peau, des muqueuses voisines et /ou des phanères résultant d'une exposition à un rayonnement actinique, notamment un rayonnement U.V, caractérisée en ce qu'on applique sur la peau et/ou les phanères une composition contenant au moins un produit d'huile végétale tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans un milieu cosmétiquement acceptable, afin d'augmenter la synthèse des lipides cutanés, notamment des lipides de la barrière cutanée épidermique.

30 28. Méthode de traitement cosmétique selon l'une quelconque des revendications 25 à 27, caractérisée en ce que le produit d'huile végétale est présent

dans la composition selon une proportion comprise entre environ 0,01 et 100 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

29. Méthode de traitement cosmétique selon l'une quelconque des revendications 25 à 28, caractérisée en ce que le milieu cosmétiquement acceptable est tel que défini à la revendication 10.

30. Utilisation d'au moins un produit d'huile végétale tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans un aliment pour l'être humain et/ou l'animal en tant qu'additif agissant pour augmenter la synthèse des lipides cutanés, notamment des lipides de la barrière cutanée épidermique.

10 31. Utilisation selon la revendication 30, caractérisée en ce que le produit d'huile végétale est présent dans l'aliment selon une proportion comprise entre environ 0,1 et environ 20 % en poids, par rapport au poids total de l'aliment.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) World Intellectual Property Organization

International Bureau

WIPO

(43) International publication date

PCT

(10) International publication number

29 March 2001 (29.03.2001)

WO 01/21150 A1

(51) International patent classification<sup>7</sup>: A61K 7/48,  
35/78, A23L 1/30, A23K 1/16

(21) International application number: PCT/FR00/02600

(22) International filing date: 20 September 2000 (20.09.2000)

(25) Language of filing: French

(26) Language of publication: French

(30) Data relating to the priority:  
99/11,844 22 September 1999 (22.09.1999) FR

(71) Applicant (for all designated States except US):  
LABORATOIRES PHARMASCIENCE [FR/FR]; 73,  
boulevard de la Mission Marchand, F-92400 Courbevoie  
(FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (US only): MSIKA, Philippe [FR/FR];  
226, rue Marcadet, F-75018 Paris (FR). PICCIRILLI, Antoine  
[FR/FR]; 52bis, rue du Prieuré Saint-Thomas, F-28230  
Epernon (FR).

(74) Representatives: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet  
Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).

(81) Designated states (national): JP, KR, MX, US.

(84) Designated states (regional): European Patent (AT,  
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE).

Published:

With the International Search Report.

With amended claims.

For an explanation of the two-letter codes and the other abbreviations, reference is made to the explanations ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") at the beginning of each regular edition of the PCT Gazette.

As printed

(54) Title: USE OF A VEGETABLE OIL PRODUCT AS AGENT FOR INCREASING SKIN LIPID SYNTHESIS

(54) Titre: UTILISATION D'UN PRODUIT D'HUILE VEGETALE EN TANT QU'AGENT POUR AUGMENTER LA SYNTHÈSE DES LIPIDES CUTANÉS

WO 01/21150 A1  
(57) Abstract: The invention concerns the use of at least a vegetable oil product selected among the group consisting of vegetable oil oleic distillates, vegetable oil unsaponifiable matters, vegetable oil furan lipids and mixtures thereof, as agents for increasing skin lipid synthesis, in particular lipids of the epidermal skin barrier, in or for preparing a composition containing a pharmaceutically or dermatologically acceptable medium. The use enables to prevent and/or treat deterioration of the skin barrier (dry skin, skin subjected to actinic radiation, ichthyosis, acne, xerosis, atopic dermatitis, sensitive skin, chafing and reactive skin, itching and the like)

(57) Abrégé: La présente invention se rapporte à l'utilisation d'au moins un produit d'huile végétale choisi dans le groupe constitué par les oléodistillats d'huile végétale, les insaponifiables d'huile végétale, les lipides furaniques d'huile végétale et les mélanges de ces derniers, en tant qu'agent pour augmenter la synthèse des lipides cutanés, notamment des lipides de la barrière cutanée épidermique, dans ou pour la préparation d'une composition contenant un milieu cosmétiquement, pharmaceutiquement ou dermatologiquement acceptable. L'utilisation selon l'invention permet de prévenir et/ou de traiter les altérations de la barrière cutanée (peaux sèches, peaux ayant été soumises à un rayonnement actinique, ichtyose, acné, xérose, dermatite atopique, peaux sensibles, irritées et réactives, prurit, etc.).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

## PCT

### RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire <b>341203/18252</b>	<b>POUR SUITE</b> voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après <b>A DONNER</b>
Demande internationale n° <b>PCT/FR 00/02600</b>	Date du dépôt international (jour/mois/année) <b>20/09/2000</b> (Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) <b>22/09/1999</b> )
Déposant <b>LABORATOIRES PHARMASCIENCE</b>	

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.

Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

#### 1. Base du rapport

a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

b. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :

contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2.  Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3.  Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

#### 4. En ce qui concerne le **titre**,

le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

**UTILISATION D'UN PRODUIT D'HUILE VEGETALE EN TANT QU'AGENT POUR AUGMENTER LA SYNTHESE DES LIPIDES CUTANES**

#### 5. En ce qui concerne l'**abrégé**,

le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

#### 6. La figure **des dessins** à publier avec l'abrégé est la Figure n°

suggérée par le déposant.

parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

Aucune des figures n'est à publier.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Demande Internationale N°  
PCT/FR 00/02600

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 7 A61K7/48 A61K35/78 A23L1/30 A23K1/16

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K A23L A23K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR 2 692 783 A (EXPANCHIMIE) 31 décembre 1993 (1993-12-31) le document en entier ---	1-33
X	FR 2 762 512 A (LABORATOIRES PHARMASCIENCE) 30 octobre 1998 (1998-10-30) cité dans la demande le document en entier ---	1-33
X	FR 2 653 974 A (EXPANCHIMIE) 10 mai 1991 (1991-05-10) le document en entier ---	32, 33
X	FR 2 187 328 A (DE FROMENT) 18 janvier 1974 (1974-01-18) le document en entier ---	1-31
		-/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

11 décembre 2000

18/12/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fischer, J.P.

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale N°  
FR 00/02600

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X, P	FR 2 778 181 A (LABORATOIRES PHARMASCIENCE) 5 novembre 1999 (1999-11-05) le document en entier ---	29-31
X	EP 0 775 480 A (HUBER ET AL.) 28 mai 1997 (1997-05-28) le document en entier ---	1, 2, 7-31
X	EP 0 643 960 A (LABORATOIRE DE BIOLOGIE VEGETALE YVES ROCHER) 22 mars 1995 (1995-03-22) le document en entier ---	1-31
X	FR 2 443 835 A (COURTIN) 11 juillet 1980 (1980-07-11) le document en entier ---	1-31
X	FR 2 405 068 A (ARON-BRUNETIERE) 4 mai 1979 (1979-05-04) le document en entier ---	1-31
X	FR 2 648 347 A (SEDERMA) 21 décembre 1990 (1990-12-21) le document en entier ---	1-31
X	WO 94 21764 A (DESLOG) 29 septembre 1994 (1994-09-29) le document en entier ---	1-31
X	FR 2 694 692 A (THOREL) 18 février 1994 (1994-02-18) le document en entier ---	1-31
X	US 4 386 067 A (GUILLON) 31 mai 1983 (1983-05-31) le document en entier ---	1-31
X	DE 196 31 792 A (HENKEL) 20 mars 1997 (1997-03-20) le document en entier ---	1-31
X, P	WO 99 59523 A (CODEX V) 25 novembre 1999 (1999-11-25) le document en entier ---	1-31
X	FR 2 724 663 A (PIERRE FABRE) 22 mars 1996 (1996-03-22) le document en entier ---	1-31

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux demandes de familles de brevets

Demande Internationale No

FR 00/02600

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
FR 2692783	A 31-12-1993	AT 175343 T DE 69322912 D DE 69322912 T DK 581624 T EP 0581624 A ES 2128400 T		15-01-1999 18-02-1999 26-08-1999 30-08-1999 02-02-1994 16-05-1999
FR 2762512	A 30-10-1998	AU 7535298 A CA 2258800 A EP 0914090 A WO 9847479 A US 6146616 A		13-11-1998 29-10-1998 12-05-1999 29-10-1998 14-11-2000
FR 2653974	A 10-05-1991	AUCUN		
FR 2187328	A 18-01-1974	AUCUN		
FR 2778181	A 05-11-1999	AU 3526399 A WO 9955657 A		16-11-1999 04-11-1999
EP 775480	A 28-05-1997	US 5468490 A		21-11-1995
EP 643960	A 22-03-1995	FR 2710264 A AT 186834 T BR 9403783 A CA 2132369 A,C CN 1109740 A DE 69421778 D DE 69421778 T ES 2141208 T GR 3032673 T JP 7196469 A PT 643960 T US 5741496 A		31-03-1995 15-12-1999 23-05-1995 22-03-1995 11-10-1995 30-12-1999 21-06-2000 16-03-2000 30-06-2000 01-08-1995 28-04-2000 21-04-1998
FR 2443835	A 11-07-1980	AUCUN		
FR 2405068	A 04-05-1979	AUCUN		
FR 2648347	A 21-12-1990	AUCUN		
WO 9421764	A 29-09-1994	FR 2702773 A AT 154825 T DE 69403958 D DE 69403958 T DK 690904 T EP 0690904 A JP 9500916 T US 5679393 A		23-09-1994 15-07-1997 31-07-1997 22-01-1998 02-02-1998 10-01-1996 28-01-1997 21-10-1997
FR 2694692	A 18-02-1994	AUCUN		
US 4386067	A 31-05-1983	FR 2041594 A BE 748999 A CH 518095 A DE 2019226 A ES 376594 A GB 1311724 A		29-01-1971 15-10-1970 31-01-1972 21-01-1971 01-05-1972 28-03-1973

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux éléments de la famille de brevets

Demande Internationale No  
PCT/FR 00/02600

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4386067 A		IL 33941 A IT 997004 B NL 7006136 A, B,	30-07-1973 30-12-1975 03-11-1970
DE 19631792 A	20-03-1997	AUCUN	
WO 9959523 A	25-11-1999	IT MI981073 A AU 4142999 A	15-11-1999 06-12-1999
FR 2724663 A	22-03-1996	AUCUN	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 00/02600

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 IPC 7 A61K7/48 A61K35/78 A23L1/30 A23K1/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 IPC 7 A61K A23L A23K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 692 783 A (EXPANCHIMIE) 31 December 1993 (1993-12-31) the whole document ---	1-33
X	FR 2 762 512 A (LABORATOIRES PHARMASCIENCE) 30 October 1998 (1998-10-30) cited in the application the whole document ---	1-33
X	FR 2 653 974 A (EXPANCHIMIE) 10 May 1991 (1991-05-10) the whole document ---	32, 33
X	FR 2 187 328 A (DE FROMENT) 18 January 1974 (1974-01-18) the whole document ---	1-31
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 December 2000

Date of mailing of the international search report

18/12/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fischer, J.P.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr. Application No.  
FR 00/02600

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	FR 2 778 181 A (LABORATOIRES PHARMASCIENCE) 5 November 1999 (1999-11-05) the whole document	29-31
X	EP 0 775 480 A (HUBER ET AL.) 28 May 1997 (1997-05-28) the whole document	1, 2, 7-31
X	EP 0 643 960 A (LABORATOIRE DE BIOLOGIE VEGETALE YVES ROCHER) 22 March 1995 (1995-03-22) the whole document	1-31
X	FR 2 443 835 A (COURTIN) 11 July 1980 (1980-07-11) the whole document	1-31
X	FR 2 405 068 A (ARON-BRUNETIERE) 4 May 1979 (1979-05-04) the whole document	1-31
X	FR 2 648 347 A (SEDERMA) 21 December 1990 (1990-12-21) the whole document	1-31
X	WO 94 21764 A (DESLOG) 29 September 1994 (1994-09-29) the whole document	1-31
X	FR 2 694 692 A (THOREL) 18 February 1994 (1994-02-18) the whole document	1-31
X	US 4 386 067 A (GUILLON) 31 May 1983 (1983-05-31) the whole document	1-31
X	DE 196 31 792 A (HENKEL) 20 March 1997 (1997-03-20) the whole document	1-31
X, P	WO 99 59523 A (CODEX V) 25 November 1999 (1999-11-25) the whole document	1-31
X	FR 2 724 663 A (PIERRE FABRE) 22 March 1996 (1996-03-22) the whole document	1-31

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

...or members of a patent family members

Interr. Application No

PCT/FR 00/02600

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
FR 2692783	A 31-12-1993	AT 175343 T DE 69322912 D DE 69322912 T DK 581624 T EP 0581624 A ES 2128400 T		15-01-1999 18-02-1999 26-08-1999 30-08-1999 02-02-1994 16-05-1999
FR 2762512	A 30-10-1998	AU 7535298 A CA 2258800 A EP 0914090 A WO 9847479 A US 6146616 A		13-11-1998 29-10-1998 12-05-1999 29-10-1998 14-11-2000
FR 2653974	A 10-05-1991	NONE		
FR 2187328	A 18-01-1974	NONE		
FR 2778181	A 05-11-1999	AU 3526399 A WO 9955657 A		16-11-1999 04-11-1999
EP 775480	A 28-05-1997	US 5468490 A		21-11-1995
EP 643960	A 22-03-1995	FR 2710264 A AT 186834 T BR 9403783 A CA 2132369 A,C CN 1109740 A DE 69421778 D DE 69421778 T ES 2141208 T GR 3032673 T JP 7196469 A PT 643960 T US 5741496 A		31-03-1995 15-12-1999 23-05-1995 22-03-1995 11-10-1995 30-12-1999 21-06-2000 16-03-2000 30-06-2000 01-08-1995 28-04-2000 21-04-1998
FR 2443835	A 11-07-1980	NONE		
FR 2405068	A 04-05-1979	NONE		
FR 2648347	A 21-12-1990	NONE		
WO 9421764	A 29-09-1994	FR 2702773 A AT 154825 T DE 69403958 D DE 69403958 T DK 690904 T EP 0690904 A JP 9500916 T US 5679393 A		23-09-1994 15-07-1997 31-07-1997 22-01-1998 02-02-1998 10-01-1996 28-01-1997 21-10-1997
FR 2694692	A 18-02-1994	NONE		
US 4386067	A 31-05-1983	FR 2041594 A BE 748999 A CH 518095 A DE 2019226 A ES 376594 A GB 1311724 A		29-01-1971 15-10-1970 31-01-1972 21-01-1971 01-05-1972 28-03-1973

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

FR 00/02600

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4386067 A		IL 33941 A IT 997004 B NL 7006136 A,B,	30-07-1973 30-12-1975 03-11-1970
DE 19631792 A	20-03-1997	NONE	
WO 9959523 A	25-11-1999	IT MI981073 A AU 4142999 A	15-11-1999 06-12-1999
FR 2724663 A	22-03-1996	NONE	